

(19)



Russian Agency for Patents and Trademarks

(11) Publication number: SU 2139277 C1

(46) Date of publication: 19991010

(21) Application number: 97102333

(22) Date of filing: 19970214

(30) Priority: 19960215 JP 8-28041

(51) Int. Cl: C07D207/12 A61K31/40 A61K31/445 A61K31/535

(71) Applicant: Sankio Kompani Limited (JP)

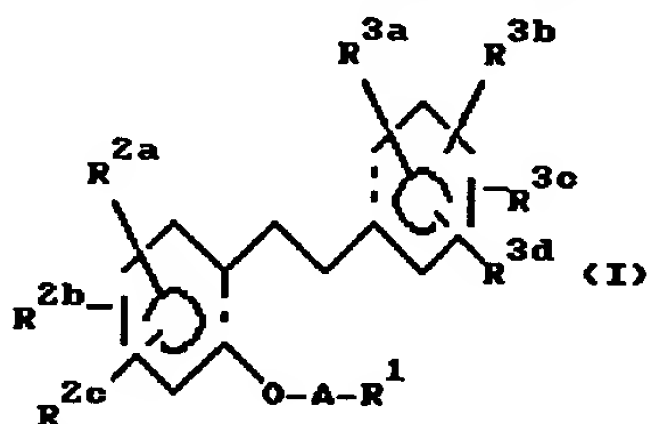
(73) Proprietor: Sankio Kompani Limited (JP)

(54) DERIVATIVES OF DIARYLALKANES CONTAINING ALICYCLIC GROUP AND ELICITING ANTAGONISM WITH RESPECT TO SEROTONIN-2-RECEPTORS AND/OR INHIBITORY ACTIVITY WITH RESPECT TO SQUALENE SYNTHASE, COMPOSITION FOR TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to derivatives of diarylalkanes of the formula (I)

where  $R^1$  - unsaturated heterocyclic group with 5 ring



atoms one of that is nitrogen and possibly substituted by one of carbon atom with OH-group or  $C_{1-20}$ -alkanoyl-hydroxy-group and possibly substituted by nitrogen atom with  $C_{1-6}$ -alkyl;  $R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}$  - H, methyl, methoxy-group, F, Cl, Br;  $R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}$  - H,  $C_{1-6}$ -alkoxy-group or halogen atom, and their pharmaceutically acceptable salts and esters. Compounds of the formula (I) are antagonists of serotonin-2-receptors and show capability to inhibit squalene synthase activity. EFFECT: valuable biochemical and pharmacological properties of compounds. 18 cl, 4 tbl, 20 ex

(21) Application number: 97102333

(22) Date of filing: 19970214 19960215 JP 8-28041

(51) Int. Cl: C07D207/12 A61K31/40 A61K31/445 A61K31/535

(56) References cited:

US 5102907 A, 07.04.92. US 4871721 A, 03.10.89. EP 600712 A1, 08.06.94. RU 2105752 C1, 27.02.98. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1985, ч.1, с.435-438. Сатоскар Р.С. и др. Фармакология и фармакотерапия. - М.: Медицина, 1986, т.1, с.71-83.

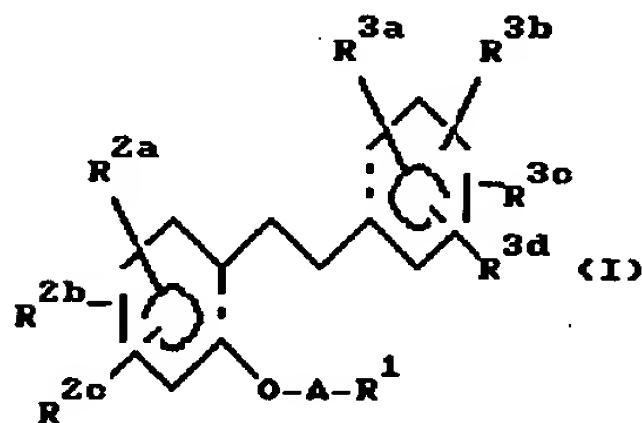
(71) Applicant: Санкио Компани Лимитед (JP)

(73) Proprietor: Санкио Компани Лимитед (JP)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАРИЛАЛКАНОВ, СОДЕРЖАЩИЕ АЛИЦИКЛИЧЕСКУЮ ГРУППУ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ АНТАГОНИЗМ В ОТНОШЕНИИ СЕРТОНИН-2-РЕЦЕПТОРОВ И/ИЛИ ИНГИБИРУЮЩУЮ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СКВАЛЕН-СИНТАЗЫ, КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Abstract:

Производные диарилалканов формулы I, где  $R^1$  - ненасыщенная гетероциклическая группа с 5 кольцевыми атомами, один из которых азот, возможно замещенная по одному углеродному атому OH или  $C_{1-20}$  алканоилоксигруппой, а по азотному атому возможно замещена  $C_{1-6}$  алкилом;  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  - H, метил, метокси, F, Cl, Br;  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3d}$  - H,  $C_{1-6}$  алкокси или атом галогена, и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры. Соединения формулы I являются антагонистами серотонин-2-рецепторов и обладают способностью ингибировать активность сквален-синтазы. 2 с. и 16 з.п. ф-лы, 4 табл.



## Description [Описание изобретения]:

Изобретение относится к ряду новых производных диарилалканов, содержащих ациклическую группу. Эти соединения являются антагонистами серотонин-2-рецепторов и обладают способностью ингибировать активность сквален-синтазы. Изобретение предлагает также способы применения этих соединений, композиций, содержащих эти соединения, и способы получения этих соединений.

Серотонин, являющийся классическим физиологически активным веществом, известен также как нейтротрансмиттер и играет самые разнообразные физиологические роли в организме через рецепторы различных типов. Известно, что серотонин имеет несколько подтипов рецепторов. Среди них серотонин-2-рецепторы, которые распределены по эндотелиальным клеткам кровеносных сосудов и тромбоцитам и тесно связаны с сужением кровеносных сосудов и агрегацией тромбоцитов (S. J. Peroutka et al. Fed. Proc., 42, 213 (1983)). Таким образом, антагонисты серотонина, действующие у рецепторов серотонина-2, полезны для предотвращения сжатия кровеносных сосудов и агрегации тромбоцитов. Известен кетансерин, оказывающий антагонистический эффект относительно серотонин-2-рецепторов [J.I.S. Robertson, Curr. Opinion Cardiol., 3, 702 (1988)], но его полезность ограничена его сильным гипотензивным действием и потому это лекарственное средство изначально было создано как антагонист адреналина  $\alpha_1$ . Недавно появилось диарилалкановое производное в качестве ингибитора агрегации тромбоцитов с антагонистическим действием относительно серотонин-2-рецепторов [J. Med. Chem., 35, 189 (1992); там же 33 1818 (1990); EP 600717]. Однако не было показано, что эти два соединения обладают способностью ингибировать сквален-синтазу.

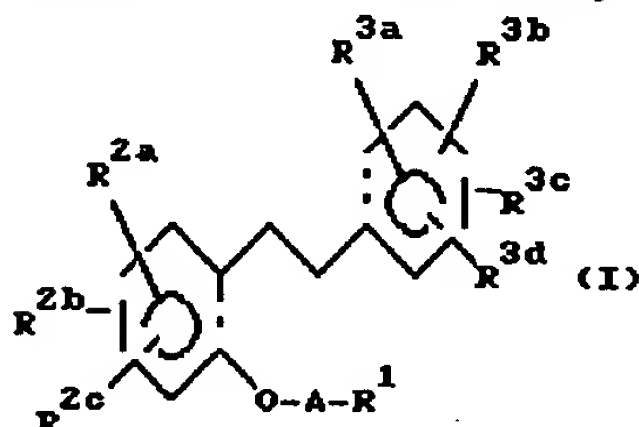
Одним из трех основных факторов риска ишемического заболевания сердца, такого как атеросклероз, является гиперлипидемия. Известно, что такое заболевание сердца можно предотвратить путем снижения чрезмерно повышенного содержания холестерина в крови. Поскольку сквален-синтаза действует на несколько мест ниже места действия HMG-CoA-редуктазы в системе синтеза холестерина, то этот фермент не оказывает влияния на ход синтеза производных изопрена. Следовательно, биосинтез холестерина можно ингибировать блокированием сквален-синтазы без какого-либо ингибирующего эффекта на биосинтез убикинона, долихола и других важных соединений метаболизма [Nature, 343, 425 (1990)]. Это указывает на то, что ингибиторы сквален-синтазы очень полезны как терапевтические и профилактические лекарственные средства для борьбы с гиперлипидемией. Существующими в настоящее время ингибиторами сквален-синтазы являются изопреноид (фосфинилметил) фосфат, царагозовые кислоты, содержащие в качестве основной структуры диоксациклооктановое кольцо, и другие (патент США N 4871721; патент США N 5102907).

Соединение, оказывающее как антагонистическое действие относительно серотонин-2-рецепторов, так и ингибирующее действие на сквален-синтазу, может не только предотвращать и ингибировать возникновение и развитие атеросклероза благодаря его антигиперлипидемическому эффекту (в результате ингибирующего действия на сквален-синтазу), но и ингибировать тромбоз в очагах атеросклеротического поражения благодаря его антагонистическому действию на рецепторы серотонина-2 и улучшать гемодинамику путем ингибирования сужения кровеносных сосудов. Таким образом, этот тип соединения полезен для профилактики и терапии указанных заболеваний.

Краткое описание сущности изобретения.

В соответствии с настоящим изобретением предлагается ряд новых алициклических производных, которые предпочтительно являются алициклическими аминами, и их фармакологически приемлемых солей, которые полезны для профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний (включающих тромботические, атеросклеротические или гиперлипидемические заболевания, особенно тромботические заболевания), оказывают сильное антагонистическое действие на серотонин-2-рецепторы и дополнительно ингибирующее действие на сквален-синтазу и обладают продленным антагонистическим действием на серотонин-2-рецепторы *in vivo*.

Соединения по настоящему изобретению представляют собой те соединения формулы (I):  
где R представляет насыщенную гетероциклическую группу,



присоединенную к связи или группе, представленной символом А, через кольцевой углеродный атом, причем указанная насыщенная гетероциклическая группа имеет от 3 до 6 кольцевых атомов, из которых один или два являются гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из гетероатомов азота, кислорода и серы, и является замещенной по крайней мере одному углеродному атому по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей  $\alpha$ ,

определенных ниже, или является незамещенной по атому азота или замещенной по атому азота по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей  $\beta$ , определенных ниже;  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{2c}$  одинаковы или отличаются друг от друга и каждый представляет атом водорода, метильную группу, этильную группу, метоксигруппу, этоксигруппу, атом фтора, атом хлора, атом брома, атом иода, цианогруппу или нитрогруппу, причем, по крайней мере один из радикалов  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{2c}$  представляет группу или атом, отличную(ый) от водорода;  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3d}$  одинаковы или отличаются друг от друга и каждый представляет атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 6 углеродных атомов, галогеналкильную группу, имеющую от 1 до 6 углеродных атомов, алкенильную группу, имеющую от 2 до 6 углеродных атомов, алкинильную группу, имеющую от 2 до 6 углеродных атомов, гидроксигруппу, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 6 углеродных атомов, галогеналкоксигруппу, имеющую от 1 до 6 углеродных атомов, алкоксикарбонилалкоксигруппу, имеющую от 2 до 6 углеродных атомов, алканойлоксигруппу, имеющую от 1 до 6 углеродных атомов, карбамоилоксигруппу, алкилкарбамоилоксигруппу, в которой алкильная часть имеет от 1 до 6 углеродных атомов, диалкилкарбамоилоксигруппу, в которой каждая алкильная часть имеет от 1 до 6 углеродных атомов, атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу или арильную группу, определенную ниже; А представляет одинарную связь или алкиленовую группу, имеющую от 1 до 6 углеродных атомов; указанные заместители  $\alpha$  выбраны из группы, состоящей из гидроксигрупп, алкоксикарбонилалкоксигрупп, в которых алкоксильная часть имеет от 1 до 20 углеродных атомов, алканойлоксигрупп, имеющих от 1 до 20 углеродных атомов, алканойлоксигрупп, имеющих от 2 до 7 углеродных атомов и замещенных карбоксигруппой, карбамоилоксигрупп, алкилкарбамоилоксигрупп, имеющих от 1 до 6 углеродных атомов, и диалкилкарбамоилоксигрупп, в которых каждая алкильная часть имеет от 1 до 10 углеродных атомов; указанные заместители  $\beta$  выбраны из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 углеродных атомов, алкильных групп, имеющих от 1 до 6 углеродных атомов и замещенных по крайней мере одной арильной группой, определенной ниже, арильных групп, определенных ниже, и алкоксикарбонильных групп, имеющих от 2 до 10 углеродных атомов; указанные арильные группы представляют собой карбоциклические ароматические группы, имеющие от 6 до 10 углеродных атомов и являющиеся незамещенными или замещенными по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей  $\gamma$ , определенных ниже; указанные заместители  $\gamma$  выбраны из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 углеродных атомов, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 углеродных атомов, и атомов галогена; и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

В соответствии с настоящим изобретением предлагается также композиция для предотвращения и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, содержащая антагонист серотонин-2-рецепторов, в которой указанный антагонист серотонин-2-рецепторов проявляет также ингибирующую активность по отношению к сквален-синтазе и является активным соединением, выбранным из группы, состоящей из таких, как определены выше, соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей.

Также, в соответствии с настоящим изобретением предлагается способ предотвращения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний у подверженного им млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему, которым может быть человек, эффективного количества активного соединения, проявляющего антагонистическую активность по отношению к серотонин-2-рецепторам и ингибирующую активность по отношению к сквален-синтазе, причем указанное активное соединение выбирают из группы, состоящей из таких, как определены выше, соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей.

И еще в соответствии с настоящим изобретением предлагаются способы получения соединений формулы (I) и их солей, описанные более подробно ниже.

Подробное описание изобретения.

В соединениях по настоящему изобретению  $R^1$  представляет насыщенную гетероциклическую группу, присоединенную к связи или группе, представленной символом А, через кольцевой углеродный атом. Насыщенная гетероциклическая группа имеет от 3 до 6 кольцевых атомов, из которых один или два являются гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из гетероатомов азота, кислорода и серы. Группа, представленная радикалом  $R^1$ , предпочтительно содержит один гетероатом азота в кольце и больше не содержит никаких гетероатомов или содержит еще один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из гетероатомов азота, кислорода и серы, а остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода. Группа является замещенной по крайней мере одному из ее углеродных атомов по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей  $\alpha$ , определенных выше и приведенных в качестве примеров ниже. Когда группа содержит (что является предпочтительным) атом азота, этот атом азота является незамещенным или может быть замещен, по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей  $\beta$ , определенных выше и приведенных в качестве примеров ниже. Примеры гетероциклических частей таких групп включают азиридиновую, азетидиновую, пирролидинильную, пиперидиновую, пиперазинильную, морфолинильную, тиоморфолинильную, имидазолидинильную, пиазолидинильную,



триазинильную и тетразолидинильную группы, из которых предпочтительными являются азетидинильная, пирролидинильная, пиперидильная, пиперазинильная, морфолинийная и тиоморфолинийная группы, а более предпочтительными являются 2-пирролидинильная, 3-пирролидинильная, 2-пиперидильная, 3-пиперидильная, 4-пиперидильная, 1-пиперазинильная, 2-морфолинийная и 3-морфолинийная группы. Еще более предпочтительными группами являются 2-пирролидинильная, 3-пирролидинильная, 2-пиперидильная, 3-пиперидильная и 4-пиперидильная группы и особо предпочтительными группами являются 2-пирролидинильная и 3-пиперидильная группы. Наиболее предпочтительной группой является 2-пирролидинильная группа.

Указанные группы являются замещенными. Нет особого ограничения на число заместителей, кроме ограничений, налагаемых числом замещаемых положений, и, возможно, стерических (пространственных) ограничений. Обычно используют предпочтительно 3 заместителя, а более предпочтительно 2 заместителя.

Когда  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  или  $R^{3d}$  представляет алкильную группу, она может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, и ее примеры включают метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, изобутильную, втор-бутильную, трет-бутильную, пентильную, изопентильную, неопентильную, 2-метилбутильную, 1-этилпропильную, 4-метилпентильную, 3-метилпентильную, 2-метилпентильную, 1-метилпентильную, 3,3-диметилбутильную, 2,2-диметилбутильную, 1,1-диметилбутильную, 1,2-диметилбутильную, 1,3-диметилбутильную, 2,3-диметилбутильную, 2-этилбутильную, гексильную и изогексильную группы. Из них предпочтительными являются алкильные группы, имеющие от 1 до 4 углеродных атомов, предпочтительно метильная и этильная группы и наиболее предпочтительно метильная группа.

Когда  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  или  $R^{3d}$  представляет галогеналкильную группу, она может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, и ее примеры включают фторметильную, дифторметильную, трифторметильную, хлорметильную, бромметильную, иодметильную, 2-фторэтильную, 2-хлорэтильную, 2-бромэтильную, 2-иодэтильную, 3-фторпропильную, 4-фторбутильную, 5-фторпентильную и 6-фторгексильную группы. Из них являются предпочтительными фторметильная, дифторметильная, трифторметильная, хлорметильная, 2-фторэтильная и 2-хлорэтильная группы, более предпочтительными фторметильная, дифторметильная, трифторметильная, 2-фторэтильная и 2-хлорэтильная группы и наиболее предпочтительной трифторметильная группа.

Когда  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  или  $R^{3d}$  представляет алкенильную группу, она может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 2 до 6, предпочтительно 3 или 4, углеродных атомов, и ее примеры включают винильную, аллильную, метиллильную, 1-пропенильную, изопропенильную, 1-бутенильную, 2-бутенильную, 3-бутенильную, 1-пентенильную, 2-пентенильную, 3-пентенильную, 4-пентенильную, 1-гексенильную, 2-гексенильную, 3-гексенильную, 4-гексенильную и 5-гексенильную группы, из которых являются предпочтительными винильная, аллильная, метиллильная, 2-бутенильная, 2-пентенильная и 2-гексенильная группы, более предпочтительными аллильная и метиллильная группы и наиболее предпочтительной аллильная группа.

Когда  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  или  $R^{3d}$  представляет алкинильную группу, она может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 2 до 6, предпочтительно 3 или 4, углеродных атомов, и ее примеры включают этинильную, пропаргильную (2-пропинильную), 1-пропинильную, 1-бутинильную, 2-бутинильную, 3-бутинильную, 1-пентинильную, 2-пентинильную, 3-пентинильную, 4-пентинильную и 2-гексинильную группы, из которых являются предпочтительными этинильная, пропаргильная, 2-бутинильная, 2-пентинильная и 2-гексинильная группы, более предпочтительными пропаргильная и 2-бутинильная группы и наиболее предпочтительной пропаргильная группа.

Когда  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  или  $R^{3d}$  представляет алкоксигруппу, она может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, и ее примеры включают метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси-, трет-бутокси-, пентиокси-, изопентиокси-, неопентиокси-, 2-метилбутокси-, 1-этилпропокси-, 4-метилпентиокси-, 3-метилпентиокси-, 2-метилпентиокси-, 1-метилпентиокси-, 3,3-диметилбутокси-, 2,2-диметилбутокси-, 1,1-диметилбутокси-, 1,2-диметилбутокси-, 1,3-диметилбутокси-, 2,3-диметилбутокси-, 2-этилбутокси-, гексиокси- и изогексиоксигруппы. Из них предпочтительными являются алкоксигруппы, имеющие от 1 до 4 углеродных атомов, предпочтительно метокси- и этоксигруппы и наиболее предпочтительно метоксигруппа.

Когда  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  или  $R^{3d}$  представляет галогеналкоксигруппу, она может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, и ее примеры включают фторметокси-, дифторметокси-, трифторметокси-, хлорметокси-, бромметокси-, иодметокси-, 2-фторэтокси-, 2-хлорэтокси-, 2-бромэтокси-, 2-иодэтокси-, 3-фторпропокси-, 4-фторбутокси-, 5-фторпентиокси- и 6-фторгексиоксигруппы. Из них являются предпочтительными фторметокси-, дифторметокси-, трифторметокси-, хлорметокси-, 2-фторэтокси- и

2- хлорэтоксигруппы, более предпочтительными фторметокси-, дифторметокси-, трифторметокси-, 2-фторэтокси- и 2-хлорэтоксигруппы и наиболее предпочтительными трифторметокси- и дифторметоксигруппы.

Когда  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  или  $R^{3d}$  представляет алкоксикарбонилксигруппу, имеющую от 2 до 7 углеродных атомов, ее алкоксильная часть может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, и ее примеры включают метоксикарбонилокси-, этоксикарбонилокси-, пропоксикарбонилокси-, изопропоксикарбонилокси-, бутоксикарбонилокси-, изобутоксикарбонилокси-, втор-бутоксикарбонилокси-, трет-бутоксикарбонилокси-, пентилоксикарбонилокси-, изопентилоксикарбонилокси-, неопентилоксикарбонилокси-, 2-метилбутоксикарбонилокси-, 1- этилпропоксикарбонилокси-, 4-метилпентилоксикарбонилокси-, 3- метилпентилоксикарбонилокси-, 2-метилпентилоксикарбонилокси-, 1-метилпентилоксикарбонилокси-, 3, 3-диметилбутоксикарбонилокси-, 2, 2-диметилбутоксикарбонилокси-, 1, 1-диметилбутоксикарбонилокси-, 1, 2- диметилбутоксикарбонилокси-, 1, 3-диметилбутоксикарбонилокси-, 2,3-диметилбутоксикарбонилокси-, 2-этилбутоксикарбонилокси-, гексилоксикарбонилокси- и изогексилоксикарбонилксигруппы. Из них предпочтительными являются алкоксикарбонилксигруппы, имеющие от 1 до 4 углеродных атомов, предпочтительно метоксикарбонилокси- и этоксикарбонилксигруппы и наиболее предпочтительно метоксикарбонилксигруппа.

Когда  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  или  $R^{3d}$  представляет алканоилоксигруппу, ее алканоильная часть может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6, предпочтительно от 2 до 5, углеродных атомов, и ее примеры включают формилокси-, ацетокси-, пропионилокси-, бутирилокси-, изобутирилокси-, валерилокси, пивалоилокси- и гексаноилоксигруппы, из которых предпочтительными являются ацетокси-, пропионилокси-, бутирилокси-, изобутирилокси-, валерилокси- и пивалоилоксигруппы. Более предпочтительными являются ацетокси- и пропионилоксигруппы, а наиболее предпочтительной является ацетоксигруппа.

Когда  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  или  $R^{3d}$  представляет алкилкарбамоилоксигруппу, алкильная часть этой группы может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, и ее примеры включают метилкарбамоилокси-, этилкарбамоилокси-, пропилкарбамоилокси-, изопропилкарбамоилокси-, бутилкарбамоилокси-, изобутилкарбамоилокси-, втор-бутилкарбамоилокси-, трет-бутилкарбамоилокси-, пентилкарбамоилокси-, изопентилкарбамоилокси-, неопентилкарбамоилокси-, 2-метилбутилкарбамоилокси-, 1- этилпропилкарбамоилокси-, 4-метилпентилкарбамоилокси-, 3-метилпентилкарбамоилокси-, 2-метилпентилкарбамоилокси-, 1-метилпентилкарбамоилокси-, 3, 3-диметилбутилкарбамоилокси-, 2,2-диметилбутилкарбамоилокси-, 1,1-диметилбутилкарбамоилокси-, 1,2- диметилбутилкарбамоилокси-, 1,3-диметилбутилкарбамоилокси-, 2,3-диметилбутилкарбамоилокси-, 2-этилбутилкарбамоилокси-, гексилкарбамоилокси- и изогексилкарбамоилоксигруппы. Из них предпочтительными являются алкилкарбамоилоксигруппы, имеющие от 1 до 4 углеродных атомов в алкильной части, предпочтительно метилкарбамоилокси- и этилкарбамоилоксигруппы и наиболее предпочтительно метилкарбамоилоксигруппа.

Когда  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  или  $R^{3d}$  представляет диалкилкарбамоилоксигруппу, каждая алкильная часть этой группы (которые могут быть одинаковыми или отличающимися друг от друга) может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, и ее примеры включают N,N-диметилкарбамоилокси-, N-этил-N-метилкарбамоилокси-, N-изопропил-N-метилкарбамоилокси-, N,N- диэтилкарбамоилокси-, N,N-дипропилкарбамоилокси-, N, N-диизопропилкарбамоилокси-, N,N-дибутилкарбамоилокси-, N, N-диизобутилкарбамоилокси-, N,N-ди-втор-бутилкарбамоилокси-, N, N-ди-трет-бутилкарбамоилокси-, N,N-ди-пентилкарбамоилокси-, N,N-диизопентилкарбамоилокси-, N,N-динеопентилкарбамоилокси-, N,N-дигексилкарбамоилокси- и N,N-диизогексилкарбамоилоксигруппы. Из них предпочтительными являются диалкилкарбамоилоксигруппы, имеющие от 1 до 4 углеродных атомов в каждой алкильной части, предпочтительно N,N-диметилкарбамоилокси-, N- этил-N-метилкарбамоилокси- и N,N-диэтилкарбамоилоксигруппы и наиболее предпочтительно N,N-диметилкарбамоилоксигруппа.

Когда  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  или  $R^{3d}$  представляет атом галогена, им может быть атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йода, предпочтительно атом фтора или атом хлора.

Когда  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  или  $R^{3d}$  представляет арильную группу, она представляет собой карбоциклическую ароматическую группу, которая имеет от 6 до 10 углеродных атомов и которая является незамещенной или замещенной по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей, определенных выше и приведенных в качестве примеров ниже. Когда группа является замещенной, нет особого ограничения на число заместителей, кроме ограничений, налагаемых числом замещаемых положений, и, возможно, стерических ограничений. Примеры таких групп включают фенильную, 2- метилфенильную, 3-метилфенильную, 4-метилфенильную, 2-метоксифенильную, 3-метоксифенильную, 4-метоксифенильную, 2- этоксифенильную,

3-этоксифенильную, 4-этоксифенильную, 2-пропоксифенильную, 3-пропоксифенильную, 4-пропоксифенильную, 2-фторфенильную, 3-фторфенильную, 4-фторфенильную, 2-хлорфенильную, 3-хлорфенильную, 4-хлорфенильную, 2-бромфенильную, 3-бромфенильную, 4-бромфенильную, 2-иодфенильную, 3-иодфенильную, 4-иодфенильную, 2,4-диметилфенильную, 2,4-дихлорфенильную, 2,4-дифторфенильную, 1-нафтильную, 2-нафтильную, 2-метил-1-нафтильную, 3-метил-1-нафтильную, 4-метил-1-нафтильную, 5-метил-1-нафтильную, 6-метил-1-нафтильную, 7-метил-1-нафтильную, 8-метил-1-нафтильную, 2-метокси-1-нафтильную, 3-метокси-1-нафтильную, 4-метокси-1-нафтильную, 2-этокси-1-нафтильную, 3-этокси-1-нафтильную, 4-этокси-1-нафтильную, 2-пропокси-1-нафтильную, 3-пропокси-1-нафтильную, 4-пропокси-1-нафтильную, 2-фтор-1-нафтильную, 3-фтор-1-нафтильную, 4-фтор-1-нафтильную, 2-хлор-1-нафтильную, 3-хлор-1-нафтильную, 4-хлор-1-нафтильную, 2-бром-1-нафтильную, 3-бром-1-нафтильную, 4-бром-1-нафтильную, 2-иод-1-нафтильную, 3-иод-1-нафтильную, 4-иод-1-нафтильную, 2-метил-2-нафтильную, 3-метил-2-нафтильную, 4-метил-2-нафтильную, 5-метил-2-нафтильную, 6-метил-2-нафтильную, 7-метил-2-нафтильную, 8-метил-2-нафтильную, 2-метокси-2-нафтильную, 3-метокси-2-нафтильную, 4-метокси-2-нафтильную, 2-этокси-2-нафтильную, 3-этокси-2-нафтильную, 4-этокси-2-нафтильную, 2-пропокси-2-нафтильную, 3-пропокси-2-нафтильную, 4-пропокси-2-нафтильную, 2-фтор-2-нафтильную, 3-фтор-2-нафтильную, 4-фтор-2-нафтильную, 2-хлор-2-нафтильную, 3-хлор-2-нафтильную, 4-хлор-2-нафтильную, 2-бром-2-нафтильную, 3-бром-2-нафтильную, 4-бром-2-нафтильную, 2-иод-2-нафтильную, 3-иод-2-нафтильную и 4-иод-2-нафтильную группы. Из них предпочтительными являются фенильная, метилфенильная, метоксифенильная, фторфенильная, хлорфенильная и нафтильная группы, а наиболее предпочтительной является фенильная группа.

Когда А представляет алкиленовую группу, она имеет от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов и может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью. Примеры таких групп включают метиленовую, этиленовую, пропиленовую, триметиленовую, тетраметиленовую, пентаметиленовую и гексаметиленовую группы. Из них являются предпочтительными метиленовая, этиленовая и триметиленовая группы, более предпочтительными метиленовая и этиленовая группы и наиболее предпочтительной этиленовая группа.

Когда заместитель β представляет алкильную группу, она может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, и ее примеры включают метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, изобутильную, втор-бутильную, трет-бутильную, пентильную, изопентильную, неопентильную, 2-метилбутильную, 1-этилпропильную, 4-метилпентильную, 3-метилпентильную, 2-метилпентильную, 1-метилпентильную, 3,3-диметилбутильную, 2,2-диметилбутильную, 1,1-диметилбутильную, 1,2-диметилбутильную, 1,3-диметилбутильную, 2,3-диметилбутильную, 2-этилбутильную, гексильную и изогексильную группы. Из них предпочтительными являются алкильные группы, имеющие от 1 до 4 углеродных атомов, предпочтительно метильная и этильная группы и наиболее предпочтительно метильная группа.

Когда заместитель α представляет алкоксикарбонилокси группу, ее алкоксильная часть может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 20 углеродных атомов (т.е. алкоксикарбонилокси группа в целом имеет от 2 до 21 углеродного атома), и ее примеры включают метоксикарбонилокси-, этоксикарбонилокси-, пропоксикарбонилокси-, изопропоксикарбонилокси-, бутоксикарбонилокси-, изобутоксикарбонилокси-, втор-бутоксикарбонилокси-, трет-бутоксикарбонилокси-, пентилоксикарбонилокси-, гексилоксикарбонилокси-, гептилоксикарбонилокси-, октилоксикарбонилокси-, нонилоксикарбонилокси-, децилоксикарбонилокси-, ундецилоксикарбонилокси-, додецилоксикарбонилокси-, тридецилоксикарбонилокси-, тетрадецилоксикарбонилокси-, пентадецилоксикарбонилокси-, гексадецилоксикарбонилокси-, гептадецилоксикарбонилокси-, октадецилоксикарбонилокси-, нонадецилоксикарбонилокси- и икосилоксикарбонилокси группы. Из них предпочтительными являются алкоксикарбонилокси группы, в которых алкоксильная часть имеет от 1 до 6 или от 8 до 18 углеродных атомов, а более предпочтительно от 1 до 4 или от 8 до 18 углеродных атомов. Конкретные предпочтительные группы включают этоксикарбонилокси-, изопропоксикарбонилокси-, трет-бутоксикарбонилокси-, октилоксикарбонилокси-, гексадецилоксикарбонилокси- и октадецилоксикарбонилокси группы, более предпочтительно этоксикарбонилокси-, изопропоксикарбонилокси-, трет-бутоксикарбонилокси-, октилоксикарбонилокси- и гексадецилоксикарбонилокси группы и наиболее предпочтительно октилоксикарбонилокси группу.

Когда заместитель α представляет алканоилоксигруппу, она может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 20 углеродных атомов, и ее примеры включают формилокси-, ацетокси-, пропиоилокси-, бутирилокси-, изобутирилокси-, валерилокси-, пивалоилокси-, гексаноилокси-, гептаноилокси-, октаноилокси-, нонаноилокси-, деканоилокси-, лауроилокси-, миристоилокси-, пальмитоилокси-, стеарилокси- и икосаноилоксигруппы. Из них предпочтительными являются группы, имеющие от 2 до 5 или от 10 до 18 углеродных атомов, более предпочтительно от 10 до 16 углеродных атомов. Конкретные предпочтительные группы включают деканоилокси-, лауроилокси-, миристоилокси- и пальмитоилоксигруппы и наиболее предпочтительно деканоилокси- и лауроилоксигруппы.



Когда заместитель  $\alpha$  представляет алканоилоксигруппу, замещенную карбоксигруппой, она является остатком дикарбоновой кислоты. Группа может быть неразветвленной или разветвленной и имеет от 2 до 7 углеродных атомов в алканоильной части (т.е. от 3 до 8 углеродных атомов во всей карбоксизамещенной алканоилоксигруппе). Примеры таких карбоксизамещенных алканоилоксигрупп включают малонилокси-, сукцинилокси-, глутарилокси-, адипоилокси-, пимелоилокси- и суберилоксигруппы. Из них предпочтительными являются алканоилоксигруппы, имеющие от 3 до 6 углеродных атомов, наиболее предпочтительно сукцинилокси- и глутарилоксигруппы. При желании карбоксильный заместитель можно эстерифицировать, например так, как описано ниже.

Когда заместитель  $\alpha$  представляет алкилкарбамоилоксигруппу, алкильная часть этой группы может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, и ее примеры включают метилкарбамоилокси-, этилкарбамоилокси-, пропилкарбамоилокси-, изопропилкарбамоилокси-, бутилкарбамоилокси-, изобутилкарбамоилокси-, втор-бутилкарбамоилокси-, трет-бутилкарбамоилокси-, пентилкарбамоилокси-, изопентилкарбамоилокси-, неопентилкарбамоилокси-, 2-метилбутилкарбамоилокси-, 1-этилпропилкарбамоилокси-, 4-метилпентилкарбамоилокси-, 3-метилпентилкарбамоилокси-, 2-метилпентилкарбамоилокси-, 1-метил- пентилкарбамоилокси-, 3, 3-диметилбутилкарбамоилокси-, 2,2-диметилбутилкарбамоилокси-, 1,1-диметилбутилкарбамоилокси-, 1,2-диметилбутилкарбамоилокси-, 1,3-диметилбутилкарбамоилокси-, 2, 3-диметилбутилкарбамоилокси-, 2-этилбутилкарбамоилокси-, гексилкарбамоилокси- и изогексилкарбамоилоксигруппы. Из них предпочтительными являются алкилкарбамоилоксигруппы, имеющие от 1 до 4 углеродных атомов в алкильной части, предпочтительно метилкарбамоилокси- и этилкарбамоилоксигруппы и наиболее предпочтительно метилкарбамоилоксигруппа.

Когда заместитель  $\alpha$  представляет диалкилкарбамоилоксигруппу, каждая из алкильных частей этой группы (которые могут быть одинаковыми или отличающимися друг от друга) может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, и ее примеры включают N,N-диметилкарбамоилокси-, N-этил-N-метил- карбамоилокси-, N-изопропил-N-метилкарбамоилокси-, N, N-диэтилкарбамоилокси-, N,N-липропилкарбамоилокси-, N,N-диизопропилкарбамоилокси-, N,N-дибутилкарбамоилокси-, N, N-диизобутилкарбамоилокси-, N,N-ди-втор-бутилкарбамоилокси-, N,N- ди-третбутилкарбамоилокси-, N,N-дипентилкарбамоилокси-, N, N-диизопентилкарбамоилокси-, N,N-динеопентилкарбамоилокси-, N,N-дигексилкарбамоилокси- и N,N-диизогексилкарбамоилоксигруппы. Из них предпочтительными являются диалкилкарбамоилоксигруппы, имеющие от 1 до 4 углеродных атомов в каждой алкильной части, предпочтительно N,N-диметилкарбамоилокси-, N-этил-N- метилкарбамоилокси- и N,N-диэтилкарбамоилоксигруппы и наиболее предпочтительно N, N-лиметилкарбамоилоксигруппа.

Когда заместитель  $\beta$  представляет алкильную группу, замещенную по крайней мере одной арильной группой, алкильная часть имеет от 1 до 6 углеродных атомов и может быть любой из групп, определенных и приведенных в качестве примеров выше в связи с  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  или  $R^{3d}$ . Арильная группа предпочтительно является фенильной группой, которая может быть замещенной или незамещенной. Нет особого ограничения числа арильных групп, являющихся заместителями по алкильной группе, кроме ограничений, которые могут быть наложены числом замещаемых положений и, возможно, стерических ограничений. Обычно является предпочтительным использовать 1-3 арильные группы, а более предпочтительно 1 арильную группу. Конкретные примеры таких арилзамещенных алкильных групп включают бензильную, о-, м- и п-метилбензильную, о-, м- и п-метоксибензильную, о-, м- и п-фторбензильную, о-, м- и п-хлорбензильную, о-, м- и п-бромбензильную, фенетильную, 3-фенилпропильную, 4-фенилбутильную, 5-фенилпентильную, 6-фенилгексильную, бензгидрильную, о-, м- и п-метилбензгидрильную, о-, м- и п-метоксибензгидрильную, о-, м- и п-фторбензгидрильную, о-, м- и п-хлор-бензгидрильную, оо'-, мм'- и пп'-дифторбензгидрильную, оо'-, мм'- и пп'- дихлорбензгидрильную и тритильную группы. Из них являются предпочтительными бензильная, о-, м- и п-метилбензильная, о-, м- и п-метоксибензильная, о-, м- и п-фторбензильная, о-, м- и п- хлорбензильная, о-, м- и п-бромбензильная, фенетильная и бензгидрильная группы, а наиболее предпочтительной является бензильная группа.

Когда заместитель  $\beta$  представляет арильную группу, она может быть любой из арильных групп, определенных и приведенных в качестве примеров выше в связи с  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  или  $R^{3d}$ , наиболее предпочтительно фенильной группой.

Когда заместитель  $\beta$  представляет алкоксикарбонильную группу, имеющую от 2 до 10 углеродных атомов, ее алкоксильная часть может быть группой с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 9, предпочтительно от 1 до 4, 7 или 8, углеродных атомов, и примеры этих алкоксикарбонильных групп включают метоксикарбонильную, этоксикарбонильную, пропоксикарбонильную, изопроксикарбонильную, бутоксикарбонильную, изобутоксикарбонильную, втор-бутоксикарбонильную, трет- бутоксикарбонильную, пентилоксикарбонильную, изопентилоксикарбонильную, неопентилоксикарбонильную, 2-метилбутоксикарбонильную, 1-этилпропоксикарбонильную, 4-метилпентилоксикарбонильную, 3-метилпентилоксикарбонильную,

2-метилпентилюксикарбонильную, 1-метилпентилюксикарбонильную, 3,3-диметилбутоксикарбонильную, 2,2-диметилбутоксикарбонильную, 1,1-диметилбутоксикарбонильную, 1,2-диметилбутоксикарбонильную, 1,3-диметилбутоксикарбонильную, 2,3-диметилбутоксикарбонильную, 2-этилбутоксикарбонильную, гексилюксикарбонильную, изогексилюксикарбонильную, гептилюксикарбонильную, октилюксикарбонильную и нонилюксикарбонильную группы. Из них предпочтительными являются алкоксикарбонильные группы, имеющие от 2 до 5, 8 или 9 углеродных атомов, предпочтительно метоксикарбонильная, этоксикарбонильная и октилюксикарбонильная группы и наиболее предпочтительно метоксикарбонильная группа.

Заместитель  $\gamma$  представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 6 углеродных атомов, или атом галогена и они могут быть такими, как те, что определены и приведены в качестве примеров выше в связи с  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  или  $R^{3d}$ .

Заместитель  $\alpha$ , являющийся заместителем у углеродного атома гетероциклической группы, представленной радикалом  $R^1$  представляет собой предпочтительно гидроксигруппу, алкоксикарбонилгруппу, имеющую от 1 до 6 или от 8 до 18 углеродных атомов в алкоксильной части, алканойлгруппу, имеющую от 1 до 20 углеродных атомов, карбоксизамещенную алканойлгруппу, имеющую от 3 до 7 углеродных атомов в алканойльной части, карбамоилгруппу или моно- или диалкилкарбамоилгруппу, в которой алкильная группа или каждая алкильная группа имеет 1 или 2 углеродных атома, более предпочтительно гидроксигруппу, алкоксикарбонилгруппу, имеющую от 1 до 4 или от 8 до 18 углеродных атомов в алкоксильной части, алканойлгруппу, имеющую от 2 до 5 или от 10 до 18 углеродных атомов, карбоксизамещенную алканойлгруппу, имеющую от 3 до 6 углеродных атомов в алканойльной части, карбамоилгруппу или моно- или диалкилкарбамоилгруппу, в которой алкильная или каждая алкильная группа имеет 1 или 2 углеродных атома. Более предпочтительными группами, включенными в заместители  $\alpha$ , являются гидроксиметоксикарбонил-, этоксикарбонил-, изопропоксикарбонил-, трет-бутоксикарбонил-, октилюксикарбонил-, децилюксикарбонил-, гексадецилюксикарбонил-, октадецилюксикарбонил-, ацетокси-, пропионил-, бутирил-, валерил-, пивалоил-, деканоил-, ундеcanoил-, лауроил-, миристоил-, пальмитоил-, стеароил-, сукцинил-, глутарил-, карбамоил-, N-метилкарбамоил-, N-этил-карбамоил-, N, N-диметилкарбамоил- и N,N-диэтилкарбамоилгруппы. Еще более предпочтительными группами являются гидрокс-, этоксикарбонил-, изопропоксикарбонил-, трет-бутоксикарбонил-, октилюксикарбонил-, гексадецилюксикарбонил-, ацетокси-, деканоил-, лауроил-, пальмитоил-, стеароил-, сукцинил-, карбамоил- и N,N-диметилкарбамоилгруппы и наиболее предпочтительными являются гидрокс-, октилюксикарбонил-, деканоил-, лауроил- и пальмитоилгруппы.

Заместитель  $\beta$ , являющийся заместителем у атома азота гетероциклической группы, представленной радикалом  $R^1$  предпочтительно представляет собой алкильную группу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов, или фенильную группу, незамещенную или замещенную по крайней мере одной метильной группой, метоксигруппой, атомом фтора или атомом хлора. Более предпочтительными группами, включенными в заместители  $\beta$ , являются метильная, этильная и фенильная группы, а наиболее предпочтительной является метильная группа.

Предпочтительными соединениями по настоящему изобретению являются те соединения формулы (1), в которых  $R^1$  представляет гетероциклическую группу, имеющую в кольце атом азота.

Конкретные примеры пяти- или шестичленных насыщенных гетероциклических групп, которые могут быть представлены  $R^1$ , включают следующие группы. В этих группах "?" означает, что последующий заместитель может находиться в любом ином свободном положении. Такие группы включают гидроксипирролидинильную, метоксикарбонилпирролидинильную, этоксикарбонилпирролидинильную, пропоксикарбонилпирролидинильную, изопропоксикарбонилпирролидинильную, бутоксикарбонилпирролидинильную, трет-бутоксикарбонилпирролидинильную, пентилюксикарбонилпирролидинильную, гексилюксикарбонилпирролидинильную, октилюксикарбонилпирролидинильную, нонилюксикарбонилпирролидинильную, лецилюксикарбонилпирролидинильную, ундецилюксикарбонилпирролидинильную, додецилюксикарбонилпирролидинильную, тридецилюксикарбонилпирролидинильную, пентадецилюксикарбонилпирролидинильную, гексадецилюксикарбонилпирролидинильную, гептадецилюксикарбонилпирролидинильную, октадецилюксикарбонилпирролидинильную, формилюксипирролидинильную, ацетоксипирролидинильную, пропионилпирролидинильную, бутирилпирролидинильную, валерилпирролидинильную, пивалоилпирролидинильную, гексаноилпирролидинильную, 3,3-диметилбутирилпирролидинильную, гептаноилпирролидинильную, октаноилпирролидинильную, нонаноилпирролидинильную, деканоилпирролидинильную, ундеcanoилпирролидинильную, лауроилпирролидинильную,



[illegible]







4-трет-бутоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 4-октилоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 4-гексадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 4-октадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 4-ацетокси-2-пирролидинильная, 4-пивалоилокси-2-пирролидинильная, 4-деcanoилокси-2-пирролидинильная, 4-лауроилокси-2-пирролидинильная, 4-миристоилокси-2-пирролидинильная, 4-пальмитоилокси-2-пирролидинильная, 4-стеароилокси-2-пирролидинильная, 4-сукцинилокси-2-пирролидинильная, 4-карбамоилокси-2-пирролидинильная, 4-(N,N-диметилкарбамоилокси)-2-пирролидинильная, 1-метил-4-гидрокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-этоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-изопропоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-трет-бутоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-октилоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-гексадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-октадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-ацетокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-пивалоилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-деcanoилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-лауроилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-миристоилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-пальмитоилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-стеароилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-сукцинилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-карбамоилокси-2-пирролидинильная и 1-метил-4-(N,N-диметилкарбамоилокси)-2-пирролидинильная группы.

Намного более предпочтительными группами являются 4-гидрокси-2-пирролидинильная, 4-этоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 4-изопропоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 4-трет-бутоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 4-октилоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 4-гексадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 4-октадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 4-ацетокси-2-пирролидинильная, 4-деcanoилокси-2-пирролидинильная, 4-лауроилокси-2-пирролидинильная, 4-миристоилокси-2-пирролидинильная, 4-пальмитоилокси-2-пирролидинильная, 4-стеароилокси-2-пирролидинильная, 4-сукцинилокси-2-пирролидинильная, 4-карбамоилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-гидрокси-2-пирролидинильная, -метил-4-этоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-изопропоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-трет-бутоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-октилоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-гексадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-октадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-ацетокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-деcanoилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-лауроилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-миристоилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-пальмитоилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-стеароилокси-2-пирролидинильная и 1-метил-4-сукцинилокси-2-пирролидинильная группы.

И еще более предпочтительными группами являются 4-гидрокси- 2-пирролидинильная, 4-этоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 4- трет-бутоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 4-октилоксикарбонилокси- 2-пирролидинильная, 4-гексадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 4-октадецилоксикарбонилокси-2- пирролидинильная, 4-деcanoилокси-2-пирролидинильная, 4-лауроилокси-2- пирролидинильная, 4-миристоилокси-2-пирролидинильная, 4- пальмитоилокси-2-пирролидинильная, 4-стеароилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-гидрокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-этоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-трет-бутоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-октил- оксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-гексадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-октадецилокси-карбонилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-деcanoилокси-2- пирролидинильная, 1-метил-4-лауроилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-миристоилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4- пальмитоилокси-2-пирролидинильная и 1 -метил- 4 -стеароилокси-2-пирролидинильная группы.

Наиболее предпочтительными группами являются 4-гидрокси-2-пирролидинильная, 4-деcanoилокси-2-пирролидинильная, 4-лауроилокси-2-пирролидинильная, 4-миристоилокси-2-пирролидинильная, 4-пальмитоилокси-2-пирролидинильная, 4-стеароилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-гидрокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-деcanoилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-лауроилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-миристоилокси-2-пирролидинильная, 1-метил-4-пальмитоилокси-2-пирролидинильная и 1-метил-4-стеароилокси-2-пирролидинильная группы.

Когда R<sup>1</sup> представляет пирролидинильную группу, она является предпочтительно замещенной 2-пирролидинильной группой, более предпочтительно 4-гидрокси-3-метил-2-пирролидинильной группой или 4-гидрокси-2-пирролидинильной группой или такой группой, в которой гидроксигруппа эстерифицирована.

Когда соединение по настоящему изобретению содержит в своей молекуле основную группу, она может образовывать кислотно-аддитивные соли. Примеры таких кислотно-аддитивных солей включают соли с минеральными кислотами, в частности галогеноводородными кислотами (такими, как

фтористоводородная, бромистоводородная, иодоводородная или хлористоводородная кислота), азотной кислотой, перхлорной кислотой, угольной кислотой, серной кислотой или фосфорной кислотой; соли с низшими алкилсульфоновыми кислотами, такими как метансульфоновая, трифторметансульфоновая или этансульфоновая кислота; соли с арилсульфоновыми кислотами, такими, как бензолсульфоновая или п-толуолсульфоновая кислота; соли с органическими карбоновыми кислотами, такими, как уксусная, фумаровая, винная, цавелевая, малеиновая, яблочная, янтарная, бензойная, миндальная, аскорбиновая, молочная, глюконовая или лимонная кислота; и соли с аминокислотами, такими, как глутаминовая или аспарагиновая кислота.

Кроме того, когда соединение по настоящему изобретению содержит свободную карбоксигруппу, оно может образовывать сложный эфир. Не имеется особого ограничения природы сложного эфира при условии, что в случае использования его в терапии, он должен быть фармацевтически приемлемым, т.е. должен быть не менее активным (или не неприемлемо менее активным), чем свободная кислота, и не более токсичным (или не неприемлемо более токсичным), чем свободная кислота. Примеры сложноэфирных групп включают: алкильные группы, имеющие от 1 до 20 углеродных атомов, более предпочтительно от 1 до 6 углеродных атомов, такие как приведенные в качестве примеров выше, и высшие алкильные группы, хорошо известные в области химии, такие как гептильная, октильная, нонильная, децильная, додецильная, тридецильная, пентадецильная, октадецильная, нонадецильная и икосильная группы, а более предпочтительно алкильные группы, имеющие от 1 до 4 углеродных атомов, и наиболее предпочтительно метильную и этильную группы; циклоалкильные группы, имеющие от 3 до 7 углеродных атомов, например, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную и циклогептильную группы; арамильные группы, в которых алкильная часть имеет от 1 до 3 углеродных атомов и арильная часть является карбоциклической ароматической группой, имеющей от 6 до 14 углеродных атомов, которые могут быть замещенными или незамещенными и, если они замещенные, имеют по крайней мере один из заместителей, определенных и приведенных в качестве примеров выше, хотя предпочтительными являются незамещенные группы; примеры таких арамильных групп включают бензильную, фенетильную, 1-фенилэтильную, 3-фенилпропильную, 2-фенилпропильную, 1-нафтилметильную, 2-нафтилметильную, 2-(1-нафтил) этильную, 2-(2-нафтил) этильную, бензгидрильную (т. е. дифенилметильную), трифенилметильную, бис (о-нитрофенил)метильную, 9-антрилметильную, 2,4,6-триметилбензильную, 4-бромбензильную, 2-нитробензильную, 4-нитробензильную, 3-нитробензильную, 4-метоксибензильную и пиперонильную группы; алкенильные группы, имеющие от 2 до 6 углеродных атомов, такие, как винильная, аллильная, 2-метилаллильная, 1-пропенильная, изопропенильная, 1-бутенильная, 2-бутенильная, 3-бутенильная, 1-пентенильная, 2-пентенильная, 3-пентенильная, 4-пентенильная, 1-гексенильная, 2-гексенильная, 3-гексенильная, 4-гексенильная и 5-гексенильная группы, из которых являются предпочтительными винильная, аллильная, 2-метилаллильная, 1-пропенильная, изопропенильная и бутенильные группы и наиболее предпочтительными аллильная и 2-метилаллильная группы; галогенированные алкильные группы, имеющие от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, в которых алкильная часть представляет собой группу, такую же, как алкильные группы, определенные и приведенные в качестве примеров выше, и атом галогена представляет собой атом хлора, фтора, брома или иода, такие, как 2,2,2-трихлорэтильная, 2-галогенэтильная (например, 2-хлорэтильная, 2-фторэтильная, 2-бромэтильная или 2-иодэтильная), 2,2-дибромэтильная и 2,2,2-трибромэтильная группы; замещенные силалкильные группы, в которых алкильная часть - такая же, как алкильные группы, определенные и приведенные в качестве примеров выше, и силильная часть имеет до 3 заместителей, выбранных из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 углеродных атомов, и фенильных групп, которые являются незамещенными или имеют по крайней мере один заместитель, выбранный из заместителей, определенных и приведенных в качестве примеров выше, например, 2-триметилсилилэтильную группу; фенильные группы, где фенильная группа является незамещенной или замещенной, предпочтительно по крайней мере одной алкильной группой, имеющей от 1 до 4 углеродных атомов, или ациламиногруппой, например, фенильную, толильную и бензамидофенильную группы; фенацильные группы, которые могут быть незамещенными или имеют по крайней мере один из заместителей, определенных и приведенных в качестве примеров выше, например, саму фенацильную группу или п-бромфенацильную группу; циклические и ациклические терпенильные группы, например геранильную, нерильную, линалильную, фитильную, ментильную (в частности, м- и п-ментильную), туйильную, карильную, пинанильную, борнильную, норкарильную, норпинанильную, норборнильную, ментенильную, камфенильную и норборненильную группы; алкоксиметильные группы, в которых алкоксильная часть имеет от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов и может быть сама замещенной одной незамещенной алкоксигруппой, такие как метоксиметильная, этоксиметильная, пропоксиметильная, изопропоксиметильная, бутоксиметильная и метоксиэтоксиметильная группы; алифатические ацилоксиалкильные группы, в которых ацильная группа является предпочтительно алканоильной группой и более предпочтительно алканоильной группой, имеющей от 2 до 6 углеродных атомов, и алкильная часть имеет от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, такие, как ацетоксиметильная, пропионилоксиметильная, бутирилоксиметильная, изобутирилоксиметильная, пивалоилоксиметильная, 1-пивалоилоксиэтильная, 1-ацетоксиэтильная, 1-изобутирилоксиэтильная, 1-пивалоилоксипропильная, 2-метил-1-пивалоилоксипропильная, 2-пивалоилоксипропильная, 1-изобутирилоксиэтильная,



1-изобутирилоксипропильная, 1-ацетоксипропильная, 1-ацетокси-2-метилпропильная, 1-пропионилоксиэтильная, 1-пропионилоксипропильная, 2-ацетоксипропильная и 1-бутирилоксиэтильная группы; циклоалкилзамещенные алифатические ацилоксиалкильные группы, в которых ацильная группа является предпочтительно алканойльной группой и более предпочтительно алканойльной группой, имеющей от 2 до 6 углеродных атомов, циклоалкильный заместитель имеет от 3 до 7 углеродных атомов и алкильная часть имеет от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, такие как (циклогексилацетокси)метильная, 1-(циклогексилацетокси)этильная, 1-(циклогексилацетокси)пропильная, 2-метил-1-(циклогексилацетокси)пропильная, (циклопентилацетокси)метильная, 1-(циклопентилацетокси)этильная, 1-(циклопентилацетокси)пропильная и 2-метил-1-(циклопентилацетокси)пропильная группы.

алкоксикарбонилоксиалкильные группы, в частности 1-(алкоксикарбонилокси)этильные группы, в которых алкоксильная часть имеет от 1 до 10, предпочтительно от 1 до 6, а более предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов и алкильная часть имеет от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, такие как 1-метоксикарбонилоксиэтильная, 1-этоксикарбонилоксиэтильная, 1-пропоксикарбонилоксиэтильная, 1-изопропоксикарбонилоксиэтильная, 1-бутоксикарбонилоксиэтильная, 1-изобутоксикарбонилоксиэтильная, 1-втор-бутоксикарбонилоксиэтильная, 1-трет-бутоксикарбонилоксиэтильная, 1-(1-этилпропоксикарбонилокси)этильная и 1-(1,1-дипропилбутоксикарбонилокси)этильная группы, и другие алкоксикарбонилоксиалкильные группы, в которых и алкоксильная, и алкильная группы имеют от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, такие как 2-метил-1-(изопропоксикарбонилокси)пропильная, 2-(изопропоксикарбонилокси)пропильная, изопропоксикарбонилоксиметильная, трет-бутоксикарбонилоксиметильная, метоксикарбонилоксиметильная и этоксикарбонилоксиметильная группы; циклоалкилкарбонилоксиалкильные и циклоалкилоксикарбонилоксиалкильные группы, в которых циклоалкильная группа имеет от 3 до 10, предпочтительно от 3 до 7, углеродных атомов и является моно- или полициклической и необязательно замещенной по крайней мере, одной, (и предпочтительно только одной) алкильной группой, имеющей от 1 до 4 углеродных атомов (например, выбранной из тех алкильных групп, примеры которых даны выше), и алкильная часть имеет от 1 до 6, более предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов (например, выбранная из алкильных групп, примеры которых даны выше) и наиболее предпочтительно является метильной, этильной или пропильной, например 1-метилциклогексилкарбонилоксиметильную, 1-метилциклогексилоксикарбонилоксиметильную, циклопентилоксикарбонилоксиметильную, циклопентилкарбонилоксиметильную, 1-циклогексилоксикарбонилоксиэтильную, 1-циклогексилкарбонилоксиэтильную, 1-циклопентилоксикарбонилоксиэтильную, 1-циклопентилкарбонилоксиэтильную, 1-циклогептилоксикарбонилоксиэтильную, 1-циклогептилкарбонилоксиэтильную, 1-метилциклопентилкарбонилоксиметильную, 1-метилциклопентилоксикарбонилоксиметильную, 2-метил-1-(1-метилциклогексилкарбонилокси)пропильную, 1-(1-метилциклогексилкарбонилокси)пропильную, 2-(1-метилциклогексилкарбонилокси)пропильную, 1-(циклогексилкарбонилокси)пропильную, 2-(циклогексилкарбонилокси)пропильную, 2-метил-1-(1-метилциклопентилкарбонилокси)пропильную, 1-(1-метилциклопентилкарбонилокси)пропильную, 2-(1-метилциклопентилкарбонилокси)пропильную, 1-(циклопентилкарбонилокси)пропильную, 2-(циклопентилкарбонилокси)пропильную, 1-(1-метилциклопентилкарбонилокси)этильную, 1-(1-метилциклопентилкарбонилокси)пропильную, адамантилоксикарбонилоксиметильную, адамантилкарбонилоксиметильную, 1-адамантилоксикарбонилоксиэтильную и 1-адамантилкарбонилоксиэтильную группы; циклоалкилалкоксикарбонилоксиалкильные группы, в которых алкоксильная группа имеет только один циклоалкильный заместитель, имеющий от 3 до 10, предпочтительно от 3 до 7, углеродных атомов и являющийся моно- или полициклическим, например, циклопропилметоксикарбонилоксиметильную, циклобутилметоксикарбонилоксиметильную, циклопентилметоксикарбонилоксиметильную, циклогексилметоксикарбонилоксиметильную, 1-(циклопропилметоксикарбонилокси)этильную, 1-(циклобутилметоксикарбонилокси)этильную, 1-(циклопентилметоксикарбонилокси)этильную и 1-(циклогексилметоксикарбонилокси)этильную группы; терпенилкарбонилоксиалкильные и терпенилоксикарбонилоксиалкильные группы, в которых терпенильная группа - такая, как в приведенных выше примерах, и предпочтительно является циклической терпенильной группой, например 1-(ментилоксикарбонилокси)этильную, 1-(ментилкарбонилокси)этильную, ментилоксикарбонилоксиметильную, ментилкарбонилоксиметильную, 1-(3-пинанилоксикарбонилокси)этильную, 1-(3-пинанилкарбонилокси)этильную, 3-пинанилоксикарбонилоксиметильную и 3-пинанилкарбонилоксиметильную группы; 5-алкил- или 5-фенил-[которые могут быть замещенными по крайней мере одним из заместителей, определенных и приведенных в качестве примеров выше] (2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)алкильные группы, в которых каждая из алкильных групп (которые могут быть одинаковыми или разными) имеет от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, углеродных атомов, например, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильную, (5-фенил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильную, (5-изопропил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильную, (5-трет-бутил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильную и (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)этильную группы; и другие группы, в частности группы, легко удаляемые *in vivo*, такие, как фталидильная, инданильная и 2-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бенздиоксолен-4-ильные группы.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в форме различных стереоизомеров, в зависимости от наличия асимметрических углеродных атомов. Настоящее изобретение охватывает как отдельные изомеры [предпочтительно (2R, 4R) -изомер], так и их смеси, включая рацемические смеси.

Соединения по настоящему изобретению могут поглощать воду из атмосферы с образованием гидрата. Настоящее изобретение охватывает такие гидраты, в частности, гидраты некоторых солей соединений формулы (I).

Предпочтительными соединениями по настоящему изобретению являются те соединения формулы (I) и их соли и сложные эфиры, в которых: (1)  $R^1$  представляет пирролидинильную, пиперидильную, морфолинийную, тиоморфолинийную или пиперазинильную группу, которая является замещенной по углеродному атому по крайней мере одним из заместителей ( $\alpha^1$  незамещенной или замещенной по атому азота по крайней мере одним из заместителей  $\beta^1$ , указанные заместители  $\alpha^1$  выбраны из группы, состоящей из гидроксигрупп, алкоксикарбонилосигрупп, имеющих от 1 до 6 или от 8 до 18 углеродных атомов в алкоксильной части, алканоилоксигрупп, имеющих от 1 до 20 углеродных атомов, карбоксизамещенных алканоилоксигрупп, имеющих от 3 до 6 углеродных атомов в алканоильной части, карбамоилоксигрупп и моно- или диалкилкарбамоилоксигрупп, имеющих 1 или 2 углеродных атома в алкильной или каждой алкильной части; указанные заместители  $\beta^1$  выбраны из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих 1 до 4 углеродных атомов, и фенильных групп, которые являются незамещенными или замещенными по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метильных групп, метоксигрупп, атомов фтора и атомов хлора.

(2)  $R^1$  представляет пирропидинильную, пиперидильную, морфолинийную или тиоморфолинийную группу, которая является замещенной по углеродному атому по крайней мере одним из заместителей  $\alpha^2$  и незамещенной или замещенной по атому азота по крайней мере одним из заместителей  $\beta^2$ , указанные заместители  $\alpha^2$  выбраны из группы, состоящей из гидроксигрупп, алкоксикарбонилосигрупп, имеющих от 1 до 4 или от 8 до 18 углеродных атомов в алкоксильной части, алканоилоксигрупп, имеющих от 2 до 5 углеродных атомов, алканоилоксигрупп, имеющих от 10 до 18 углеродных атомов, карбоксизамещенных алканоилоксигрупп, имеющих от 3 до 6 углеродных атомов в алканоильной части, карбамоилоксигрупп и моно- или диалкилкарбамоилоксигрупп, имеющих 1 или 2 углеродных атома в алкильной или каждой алкильной части.

указанные заместители  $\beta^2$  выбраны из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих 1 до 4 углеродных атомов.

(3)  $R^1$  представляет пирролидинильную, пиперидильную, морфолинийную или тиоморфолинийную группу, которая является замещенной по углеродному атому по крайней мере одним из заместителей  $\alpha^3$  незамещенной или замещенной по атому азота по крайней мере одним из заместителей  $\beta^3$ , указанные заместители ( $\alpha^3$  выбраны из группы, состоящей из гидроксигрупп, метоксикарбонилосигрупп, этоксикарбонилосигрупп, изопропоксикарбонилосигрупп, трет-бутоксикарбонилосигрупп, октилоксикарбонилосигрупп, децилоксикарбонилосигрупп, гексадецилоксикарбонилосигрупп, октадецилоксикарбонилосигрупп, ацетоксигрупп, пропилоксигрупп, бутилоксигрупп, валерилоксигрупп, пивалоилоксигрупп, деканоилоксигрупп, ундеканоилоксигрупп, лауроилоксигрупп, миристоилоксигрупп, пальмитоилоксигрупп, стеарилоксигрупп, сукцилоксигрупп, глутарилоксигрупп, карбамоилоксигрупп, N-метилкарбамоилоксигрупп, N-этилкарбамоилоксигрупп и N, N-диметилкарбамоилоксигрупп; указанные заместители  $\beta^3$  выбраны из группы, состоящей из метильной и этильной групп.

(4)  $R^1$  представляет пирролидинильную, пиперидильную, или морфолинийную группу, которая является замещенной по углеродному атому по крайней мере одним из заместителей  $\alpha^4$  и незамещенной или замещенной по атому азота по крайней мере одним из заместителей  $\beta^3$ , указанные заместители  $\alpha^4$  выбраны из группы, состоящей из гидроксигрупп, этоксикарбонилосигрупп, изопропоксикарбонилосигрупп, трет-бутоксикарбонилосигрупп, октилоксикарбонилосигрупп, гексадецилоксикарбонилосигрупп, октадецилоксикарбонилосигрупп, деканоилоксигрупп, лауроилоксигрупп, пальмитоилоксигрупп, стеарилоксигрупп, сукцилоксигрупп, карбамоилоксигрупп и N, N-диметилкарбамоилоксигрупп; указанные заместители  $\beta^3$  такие, как определенные выше.

(5)  $R^1$  представляет 4-гидрокси-2-пирролидинильную, 4-этоксикарбонилосигрупп-2-пирролидинильную, 4-изопропоксикарбонилосигрупп-2-пирролидинильную, 4-трет-бутоксикарбонилосигрупп-2-пирролидинильную, 4-октилоксикарбонилосигрупп-2-пирролидинильную, 4-гексадецилоксикарбонилосигрупп-2-пирролидинильную, 4-октадецилоксикарбонилосигрупп-2-пирролидинильную, 4-ацетоксигрупп-2-пирролидинильную, 4-деканоилоксигрупп-2-пирролидинильную, 4-лауроилоксигрупп-2-пирролидинильную, 4-миристоилоксигрупп-2-пирролидинильную, 4-пальмитоилоксигрупп-2-пирролидинильную, 4-стеарилоксигрупп-2-пирролидинильную, 4-сукцилоксигрупп-2-пирролидинильную, 4-карбамоилоксигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-гидрокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-этоксикарбонилосигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-изопропоксикарбонилосигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-трет-бутоксикарбонилосигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-октилоксикарбонилосигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-гексадецилоксикарбонилосигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-октадецилоксикарбонилосигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-ацетоксигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-деканоилоксигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-лауроилоксигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-миристоилоксигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-пальмитоилоксигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-стеарилоксигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-сукцилоксигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-карбамоилоксигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-N-метилкарбамоилоксигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-N-этилкарбамоилоксигрупп-2-пирролидинильную, 1-метил-4-N,N-диметилкарбамоилоксигрупп-2-пирролидинильную.

-2-пирролидинильную, 1-метил-4-трет-бутоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-октилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-гексадецилоксикарбонил-окси-2-пирролидинильную), 1-метил-4-октадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-ацетокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-деcanoилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-лауроилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-миристоилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-пальмитоилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-стеароилокси-2-пирролидинильную или 1-метил-4-сукцинилокси-2-пирролидинильную группу.

(6) R<sup>1</sup> представляет 4-гидрокси-2-пирролидинильную, 4-этоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 4-трет-бутоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 4-октилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 4-гексадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 4-октадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 4-деcanoилокси-2-пирролидинильную, 4-лауроилокси-2-пирролидинильную, 4-миристоилокси-2-пирролидинильную, 4-пальмитоилокси-2-пирролидинильную, 4-стеароилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-гидрокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-этоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-трет-бутоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-октилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-гексадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-октадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-деcanoилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-лауроилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-миристоилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-пальмитоилокси-2-пирролидинильную или 1-метил-4-стеароилокси-2-пирролидинильную группу.

(7) R<sup>1</sup> представляет 4-гидрокси-2-пирролидинильную), 4-деcanoилокси-2-пирролидинильную, 4-лауроилокси-2-пирролидинильную, 4-миристоилокси-2-пирролидинильную, 4-пальмитоилокси-2-пирролидинильную, 4-стеароилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-гидрокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-деcanoилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-лауроилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-миристоилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-пальмитоилокси-2-пирролидинильную или 1-метил-4-стеароилокси-2-пирролидинильную группу.

(8) R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup>, одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, метильную группу, метоксигруппу, атом фтора, атом хлора, атом брома, цианогруппу или нитрогруппу и R<sup>2c</sup> представляет атом водорода.

(9) R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup>, одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, метильную группу, метоксигруппу, атом фтора, атом хлора или атом брома и R<sup>2c</sup> представляет атом водорода.

(10) R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup>, одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, атом фтора или атом хлора и R<sup>2c</sup> представляет атом водорода.

(11) R<sup>2a</sup> представляет атом фтора и R<sup>2b</sup> и R<sup>2c</sup> оба представляют атомы водорода.

(12) R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup> одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов, галогензамещенную алкильную группу, имеющую 1 или 2 углеродных атома, алкенильную группу, имеющую 3 или 4 углеродных атома, алкинильную группу, имеющую 3 или 4 углеродных атома, гидроксигруппу, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов, галогензамещенную алкоксигруппу, имеющую 1 или 2 углеродных атома, алкоксикарбонильную группу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов в алкоксильной части, алканоилоксигруппу, имеющую от 2 до 5 углеродных атомов, карбамоильную группу, моно- или диалкилкарбамоильную группу, имеющую 1 или 2 углеродных атома в алкильной или каждой алкильной части, атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу или фенильную группу, которая является незамещенной или замещенной по крайней мере одним из заместителей  $\gamma^1$ , определенных ниже, и R<sup>3d</sup> представляет атом водорода; указанные заместители  $\gamma^1$  выбраны из группы, состоящей из метильной, этильной, метокси- и этоксигрупп и атомов галогена.

(13) R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup>, одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, метильную или этильную группу, фтор- или хлорзамещенную алкильную группу, имеющую 1 или 2 углеродных атома, алильную группу, пропаргильную группу, гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, фтор-метоксигруппу, диформетоксигруппу, хлорметоксигруппу, 2-фтор-этоксигруппу, 2-хлорэтоксигруппу, метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу, алканоилоксигруппу, имеющую 2 или 3 углеродных атома, карбамоильную группу, метилкарбамоильную группу, диметилкарбамоильную группу, атом фтора, атом хлора, атом брома, цианогруппу, нитрогруппу или фенильную группу, которая является незамещенной или замещенной по крайней мере одним из заместителей  $\gamma^2$ , определенных ниже, и R<sup>3d</sup> представляет атом водорода; указанные



заместители  $\gamma^2$  выбраны из группы, состоящей из метильной и метоксигрупп и атомов фтора и хлора.

(14)  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, метильную группу, этильную группу, фторметильную группу, трифторметильную группу, хлорметильную группу, гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, фторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, 2-фтор-этоксигруппу, атом фтора, атом хлора, атом брома, цианогруппу, карбамоильную группу или фенильную группу и  $R^{3d}$  представляет атом водорода.

(15)  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$ , одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, метильную группу, гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, фторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, атом фтора, атом хлора, атом брома или цианогруппу и  $R^{3c}$  и  $R^{3d}$  оба представляют атомы водорода.

(16)  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$ , одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, метоксигруппу или атом фтора и  $R^{3c}$  и  $R^{3d}$  оба представляют атомы водорода.

(17) А представляет одинарную связь или алкиленовую группу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов (18) А представляет одинарную связь, метиленовую группу, этиленовую группу или триметиленовую группу.

(19) А представляет одинарную связь метиленовую группу или этиленовую группу.

(20) А представляет этиленовую группу.

Из описанных выше соединений, предпочтительными являются те соединения, в которых  $R^1$ , - такой, как определено в любом из пунктов (I)-(7),  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{2c}$  - такие, как определены в любом из пунктов (8)-(II),  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  и  $R^{3d}$  - такие, как определены в любом из пунктов (12)-(16), и А - такой, как определен в любом из пунктов (17)-(20). Более предпочтительными соединениями являются следующие: (21) Соединения формулы (I) и их соли и сложные эфиры, в которых:  $R^1$  представляет пирролидинильную, пиперидильную, морфолинийную, тиоморфолинийную или пиперазинильную группу, которая является замещенной по углеродному атому по крайней мере одним из заместителей  $\alpha^1$  незамещенной или замещенной по атому азота по крайней мере одним из заместителей  $\beta^1$ , определенных выше;  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, метильную группу, метоксигруппу, атом фтора, атом хлора, атом брома, цианогруппу или нитрогруппу и  $R^{2c}$  представляет атом водорода;  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$ , одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов, галогензамещенную алкильную группу, имеющую 1 или 2 углеродных атома, алкенильную группу, имеющую 3 или 4 углеродных атома, алкинильную группу, имеющую 3 или 4 углеродных атома, гидроксигруппу, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов, галогензамещенную алкоксигруппу, имеющую 1 или 2 углеродных атома, алкоксикарбонильную группу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов в алкоксильной части, алканоилоксигруппу, имеющую от 2 до 5 углеродных атомов, карбамоильную группу, моно- или диалкилкарбамоильную группу, имеющую 1 или 2 углеродных атома в алкильной или каждой алкильной части, атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу или фенильную группу, которая является незамещенной или замещенной по крайней мере одним из заместителей  $\gamma^1$ , определенных выше, и  $R^{3d}$  представляет атом водорода; и А представляет одинарную связь или алкиленовую группу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов.

(22) Соединения формулы (I) и их соли и сложные эфиры, в которых:  $R^1$  представляет пирролидинильную, пиперидильную, морфолинийную или тиоморфолинийную группу, которая является замещенной по углеродному атому по крайней мере одним из заместителей  $\alpha^2$  и незамещенной или замещенной по атому азота по крайней мере одним из заместителей  $\beta^2$ , определенных выше;  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, метильную группу, метоксигруппу, атом фтора, атом хлора, атом брома, цианогруппу или нитрогруппу и  $R^{2c}$  представляет атом водорода;  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$ , одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов, галогензамещенную алкильную группу, имеющую 1 или 2 углеродных атома, алкенильную группу, имеющую 3 или 4 углеродных атома, алкинильную группу, имеющую 3 или 4 углеродных атома, гидроксигруппу, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов, галогензамещенную алкоксигруппу, имеющую 1 или 2 углеродных атома, алкоксикарбонильную группу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов в алкоксильной части, алканоилоксигруппу, имеющую от 2 до 5 углеродных атомов, карбамоильную группу, моно- или диалкилкарбамоильную группу, имеющую 1 или 2 углеродных атома в алкильной или каждой алкильной части, атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу или фенильную группу, которая является незамещенной или замещенной, по крайней мере одним из заместителей  $\gamma^1$ , определенных выше, и  $R^{3d}$  представляет атом

водорода; и А представляет одинарную связь или алкиленовую группу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов.

(23) Соединения формулы (I) и их соли и сложные эфиры в которых:  $R^1$  представляет пирролидинильную, пиперидильную, морфолинийную или тиоморфолинийную группу, которая является замещенной по углеродному атому по крайней мере одним из заместителей  $\alpha^3$  и незамещенной или замещенной по атому азота по крайней мере одним из заместителей  $\beta^3$ , определенных выше;  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, метильную группу, метоксигруппу, атом фтора, атом хлора или атом брома и  $R^{2c}$ , представляет атом водорода;  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, метильную или этильную группу, фтор- или хлорзамещенную алкильную группу, имеющую 1 или 2 углеродных атома, алильную группу, пропаргильную группу, гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, фторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, хлорметоксигруппу, 2-фторэтоксигруппу, 2-хлорэтоксигруппу, метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу, алканойлоксигруппу, имеющую 2 или 3 углеродных атома, карбамоильную группу, метилкарбамоильную группу, диметилкарбамоильную группу, атом фтора, атом хлора, атом брома, цианогруппу, нитрогруппу или фенильную группу, которая является незамещенной или замещенной по крайней мере одним из заместителей  $\gamma^2$ , определенных выше, и  $R^{3d}$  представляет атом водорода; и А представляет одинарную связь, метиленовую группу, этиленовую группу или триметиленовую группу.

(24) Соединения формулы (I) и их соли и сложные эфиры в которых:  $R^1$  представляет пирролидинильную, пиперидильную или морфолинийную группу, которая является замещенной по углеродному атому по крайней мере одним из заместителей  $\alpha^4$  и незамещенной или замещенной по атому азота по крайней мере одним из заместителей  $\beta^3$ , определенных выше;  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, атом фтора или атом хлора и  $R^{2c}$  представляет атом водорода;  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$ , одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, метильную группу, этильную группу, фторметильную группу, трифторметильную группу, хлорметильную группу, гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, фторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, 2-фторэтоксигруппу, атом фтора, атом хлора, атом брома, цианогруппу, карбамоильную группу или фенильную группу и  $R^{3d}$  представляет атом водорода; и А представляет одинарную связь, метиленовую группу, этиленовую группу или триметиленовую группу.

(25) Соединения формулы (I) и их соли и сложные эфиры в которых:  $R^1$  представляет 4-гидрокси-2-пирролидинильную, 4-этоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 4-изопропоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 4-трет-бутоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 4-октилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 4-гексадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 4-октадецилоксикарбонил-окси-2-пирролидинильную, 4-ацетокси-2-пирролидинильную, 4-деcanoилокси-2-пирролидинильную, 4-лауроилокси-2-пирролидинильную, 4-миристоилокси-2-пирролидинильную, 4-пальмитоилокси-2-пирролидинильную, 4-стеароилокси-2-пирролидинильную, 4-сукцинилокси-2-пирролидинильную, 4-карбамоилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-гидрокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-этоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-изопропоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-трет-бутоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-октилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-гексадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-октадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-ацетокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-деcanoилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-лауроилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-миристоилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-пальмитоилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-стеароилокси-2-пирролидинильную или 1-метил-4-сукцинилокси-2-пирролидинильную группу.

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, атом фтора или атом хлора и  $R^{2c}$  представляет атом водорода.

$R^{3a}$  и  $R^{3b}$ , одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, метильную группу, гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, фторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, атом фтора, атом хлора, атом брома или цианогруппу и  $R^{3c}$  и  $R^{3d}$  оба представляют атомы водорода; и А представляет одинарную связь, метиленовую группу или этиленовую группу.

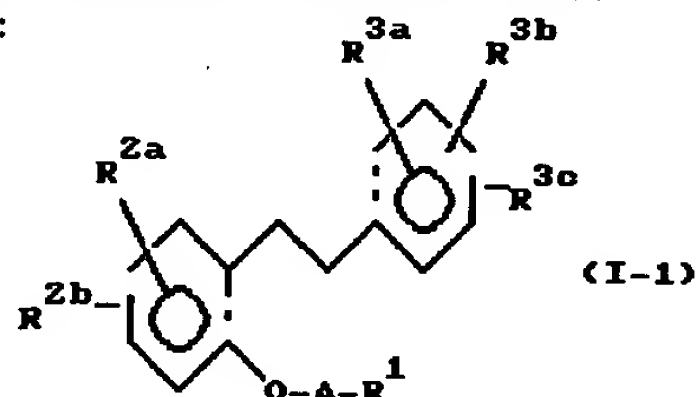
(26) Соединения формулы (I) и их соли и сложные эфиры в которых:  $R^1$  представляет 4-гидрокси-2-пирролидинильную, 4-этоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 4-трет-бутоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 4-октилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 4-гексадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 4-октадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 4-деcanoилокси-2-пирролидинильную,



4-лауроилокси-2-пирролидинильную, 4-миристоилокси-2-пирролидинильную, 4-пальмитоилокси-2-пирролидинильную, 4-стеароилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-гидрокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-этоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-трет-бутоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-октилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-гексадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-октадецилоксикарбонилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-деcanoилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-лауроилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-миристоилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-пальмитоилокси-2-пирролидинильную или 1-метил-4-стеароилокси-2-пирролидинильную группу;  $R^{2a}$  представляет атом фтора и  $R^{2b}$  и  $R^{2c}$  оба представляют атомы водорода;  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$ , одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, метоксигруппу или атом фтора и  $R^{3c}$  и  $R^{3d}$  оба представляют атомы водорода; и A представляет этиленовую группу.

(27) Соединения формулы (I) и их соли и сложные эфиры в которых;  $R^1$  представляет 4-гидрокси-2-пирролидинильную, 4-деcanoилокси-2-пирролидинильную, 4-лауроилокси-2-пирролидинильную, 4-миристоилокси-2-пирролидинильную, 4-пальмитоилокси-2-пирролидинильную, 4-стеароилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-гидрокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-деcanoилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-лауроилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-миристоилокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-пальмитоилокси-2-пирролидинильную или 1-метил-4-стеароилокси-2-пирролидинильную группу;  $R^{2a}$  представляет атом фтора и  $R^{2b}$  и  $R^{2c}$  оба представляют атомы водорода;  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$ , одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют каждый атом водорода, метоксигруппу или атом фтора и  $R^{3c}$  и  $R^{3d}$  оба представляют атомы водорода; и A представляет этиленовую группу.

Конкретными примерами некоторых соединений по настоящему изобретению являются соединения формулы (I-1): В вышеприведенной формуле замещающими группами



являются группы, определенные в таблице 1. В таблице использованы следующие сокращения: Ac: Ацетил Adp: Адипоил Boc: трет-Бутоксикарбонил Bu: трет-Бутил Burg: Бутирил iBur: Изобутирил Bz: Бензил Dc: Децил Dec: Деканоил Dod: Додецил Et: Этил Glu: Глутарил Hер: Гептаноил Нех: Гексаноил Нрд: Гептадецил Нхд: Гексадецил Lau: Лауроил Mal: Малонил Me: Метил Mor: Морфолинил Мур: Миристоил Non: Нонаноил Oc: Октил Ocd: Октадецил Oct: Октаноил Pal: Пальмитоил Pnd: Пентадецил Ph: Фенил Pip: Пиперидил Pir: Пиперазинил Piv: Пивалоил Pr: Пропил iPr: Изопропил Prg: Пропионил Pуг: Пирролидинил Ste: Стеароил Suc: Сукцинил Ttd: Тетрадецил Trd: Тридецил Tmog: Тиоморфолинил Und: Ундецил Val: Валерил Из перечисленных выше соединений предпочтительными являются соединения NN 1, 2, 7, 8, 12, 17, 19, 22, 26, 28, 34, 37, 44, 46, 67, 77, 81, 114, 118, 125, 126, 152, 154, 159, 162, 196, 198, 202, 203, 204, 224, 225, 226, 227, 230, 234, 236, 240, 246, 250, 252, 266, 267, 268, 284, 285, 286 и 359, а более предпочтительными - соединения NN 1, 7, 17, 19, 22, 28, 67, 77, 81, 114, 118, 125, 126, 152, 154, 159, 162, 196, 198, 202, 204, 224, 226, 230, 234, 236, 240, 250, 252, 266, 267, 268, 284, 285, 286 и 359.

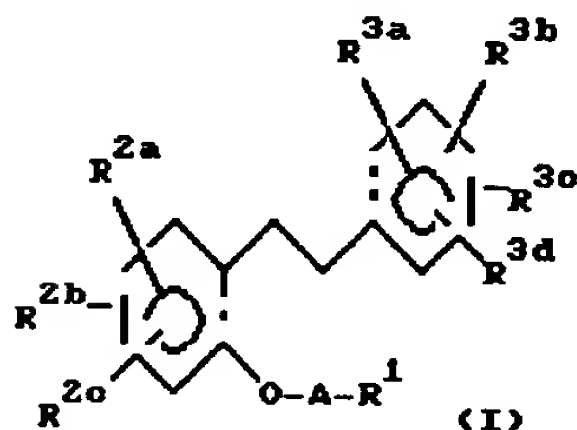
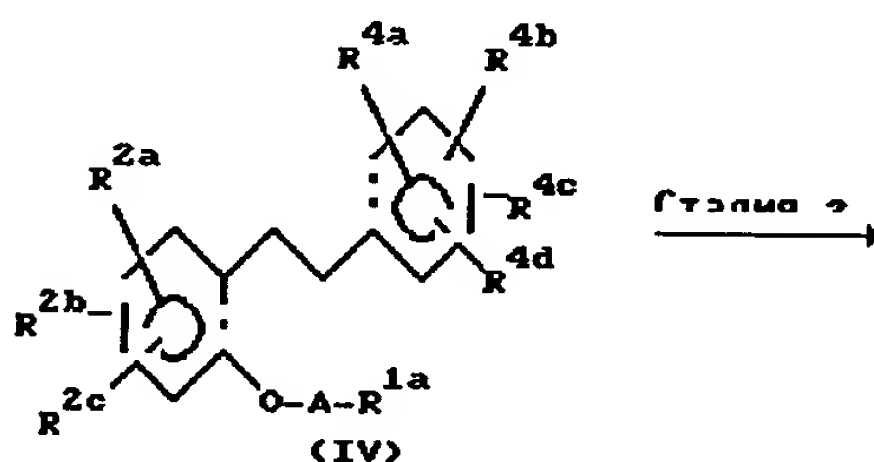
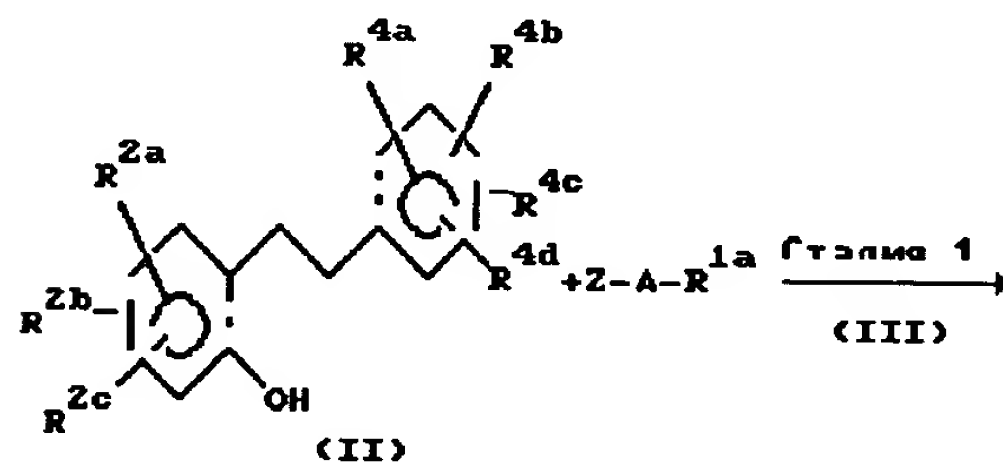
Еще более предпочтительными соединениями являются соединения NN 1, 7, 17, 19, 22, 67, 77, 81, 114, 118, 125, 126, 152, 154, 159, 162, 196, 198, 202, 204, 226, 236 и 266.

Наиболее предпочтительными являются соединения NN: 1. 2-[2-[4-фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин; 7. 2-[2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин; 17. 2-[2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-лауроилокси-1-метилпирролидин; 22. 2-[2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-сукцинилокси-1-метилпирролидин; 67. 2-[2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин; 77. 2-[2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-лауроилокси-1-метилпирролидин; 81. 2-[2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-лауроилокси-1-метилпирролидин; 114. 2-[2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин; 118. 2-[2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин; 125. 2-[2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-пальмитоилокси-1-метилпирролидин; 126. 2-[2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-сукцинилокси-1-метилпирролидин; 152. 2-[2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин; 154. 2-[2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин; 159. 2-[2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-лауроилокси-1-метилпирролидин; 162.

2-[2-(4-Фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)этил]-1-метил-4-сукцинилокси-пирролидин)-этил]-4-фторфенокси]-этил]	196.	2-[2-(2-[2-(3,4-Дифторфенил)этил]-4-фторфенокси]-[2-(3,4-Дифторфенил)этил]-4-фторфенокси]-этил]	198.	2-[2-(2-[2-(3,4-Дифторфенил)этил]-4-фторфенокси]-этил]-1-метил-4-сукцинилокси-пирролидин;	и их
фармацевтически приемлемые соли.					

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены самыми разными способами, известными в области получения соединений этого типа. Например, их можно получить способами, описанными в EP 600717, или способом, показанным на следующей схеме реакций.

В вышеприведенных формулах:  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,



$R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3d}$  и A - такие, как определенные выше;  $R^{1a}$  представляет любую из групп, представленных  $R^1$ , за исключением того, что защищают любой активный атом азота (например, в гетероциклическом кольце или в амино-, алкиламинокарбамоилокси- или алкилкарбамоилокси-группах, включенных в заместители  $\alpha$  или гидроксигруппу, исключая случай, когда заместителем  $\alpha$  является карбоксизамещенная алканаилоксигруппа;  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  и  $R^{4d}$  - такие, как определенные для  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  и  $R^{3d}$ , соответственно, за исключением того, что защищают гидроксигруппу; и Z представляет гидроксигруппу, атом галогена (предпочтительно атом хлора, брома или иода), алкансульфонилоксигруппу, имеющую от 1 до 6 углеродных атомов, или арилсульфонилоксигруппу, в которой арильная часть является ароматическим карбоциклическим кольцом, которое имеет от 6 до 10 кольцевых углеродных атомов и которое является незамещенным или замещенным, по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей  $\gamma$ , определенных и приведенных в качестве примера выше.

Примеры гидроксизащитных групп для групп, введенных в R<sup>1a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup>, R<sup>4d</sup>, включают циклические простые эфирные группы (такие, как тетрагидрофуранильная и тетрагидропиранильная группы), метоксиметильную группу, метоксиметоксиметильную группу и арилметильные и арилметоксикарбонильные группы, в которых арильная часть имеет от 6 до 10 кольцевых углеродных атомов и которая является незамещенной или замещенной, по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей γ, определенных и приведенных в качестве примера выше. Из них предпочтительными являются тетрагидропиранильная, метоксиметильная, бензильная, п-метоксибензильная, п-бромбензильная, бензилоксикарбонильная, п-метоксибензилоксикарбонильная и п-бромбензилоксикарбонильная группы.

Примеры защитных групп для атома азота, аминогруппы, моноалкиламиногруппы и других гетероциклических колец, представленных символом R<sup>1a</sup>, включают алкоксикарбонильные группы,

имеющие от 1 до 6 углеродных атомов в алкоксильной части, алканоильные группы, имеющие от 1 до 5 углеродных атомов, арилметильные группы и арилметоксикарбонильные группы, в которых арильная часть имеет от 6 до 10 кольцевых углеродных атомов и которая является незамещенной или замещенной, по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей  $\gamma$ , определенных и приведенных в качестве примера выше. Из них особо предпочтительными являются трет-бутоксикарбонильная, ацетильная, бензильная, п-метоксибензильная, п-бромбензильная, бензилоксикарбонильная, п-метоксибензилоксикарбонильная и п-бромбензилоксикарбонильная группы.

На стадии 1 показанной схемы реакций получают соединение формулы (IV) осуществляя взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III).

Когда Z представляет атом галогена, алкансульфонилоксигруппу или арилсульфонилоксигруппу, реакцию можно осуществлять в присутствии растворителя и основания.

Нет особого ограничения природы используемых оснований и можно равноценно применять любое основание, обычно используемое в реакциях этого типа. Примеры таких оснований включают карбонаты щелочных металлов, такие, как карбонат натрия и карбонат калия; гидрокарбонаты щелочных металлов, такие, как гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия; фториды щелочных металлов, такие, как фторид натрия и фторид калия; гидриды щелочных металлов, такие, как гидрид натрия, гидрид калия и гидрид лития; алкоксиды щелочных металлов, такие, как метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия и метоксид лития; и органические амины, такие, как пиридин, пиколин, триэтиламин, N-метилморфолин и 4-диметиламинопиридин. Из них предпочтительными являются карбонаты щелочных металлов, фториды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов и алкоксиды щелочных металлов.

Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения природы используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты, по крайней мере, до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают углеводороды, такие, как гексан, бензол и толуол; галогенированные углеводороды, такие, как метиленхлорид, хлороформ и 1,2-дихлорэтан; простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и диоксан; кетоны, такие, как ацетон и метилэтилкетон; нитрилы, такие, как ацетонитрил; амиды, такие, как N,N-диметилацетамид, диметилформамид, N-метилпирролидон и гексаметилфосфорный триамид; и сульфоксиды, такие, как диметилсульфоксид; или смесь любых двух или более указанных растворителей. Из них предпочтительными являются простые эфиры, кетоны или сульфоксиды.

Реакция может протекать в широком диапазоне температур и точная температура реакции не является обязательной для настоящего изобретения. Предпочтительная температура реакции зависит от таких факторов, как природа растворителя и используемые исходные материалы и основания. Однако обычно является целесообразным осуществлять реакцию при температуре от 0°C до 100°C, а более предпочтительно от 10°C до 80°C. Время, необходимое для реакции, можно также изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Но если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период от 30 минут до 48 часов, а более предпочтительно от 1 до 24 часов.

Когда Z представляет гидроксигруппу, реакцию можно проводить в присутствии растворителя, трифенилфосфина и ди (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил)азодикарбоксилата, такого, как диметилазодикарбоксилат или диэтилазодикарбоксилат.

Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения природы используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты, по крайней мере, до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают те, что указаны выше, из которых предпочтительными являются ароматические углеводороды, галогенированные углеводороды или простые эфиры.

Реакция может протекать в широком диапазоне температур и точная температура реакции не является обязательной для настоящего изобретения. Предпочтительная температура реакции зависит от таких факторов, как природа растворителя и используемый исходный материал или реагент. Однако обычно является целесообразным осуществлять реакцию при температуре от -20°C до 100°C, а более предпочтительно от 10°C до 80°C. Время, необходимое для реакции, можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Но если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период от 30 минут до 48 часов, а более предпочтительно от 1 до 24 часов.

По окончании реакции целевое соединение формулы (IV) можно извлекать из реакционной смеси

традиционными способами. Например, если присутствует нерастворимое вещество, его удаляют путем фильтрования, когда это подходит, и затем удаляют растворитель путем выпаривания при пониженном давлении, к остатку добавляют воду и смесь экстрагируют несмешивающимся с водой органическим растворителем, таким, как этилацетат, сушат экстракт, например, безводным сульфатом магния и затем удаляют растворитель. При необходимости целевое соединение можно дополнительно очистить традиционными способами, например путем перекристаллизации или путем колоночной хроматографии.

Стадия 2 включает следующие необязательные реакции, которые можно осуществлять в любом удобном порядке: реакция (a): реакция удаления гидроксизащитной группы, которая может присутствовать в  $R^{1a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  или  $R^{4d}$ ; реакция (b): реакция алкилирования, ацилирования или карбамоилирования гидроксигруппы, образованной в результате реакции (a); реакция (c): реакция удаления защитной группы для атома азота, аминогруппы и других групп, которые могут присутствовать в  $R^{1a}$ ; реакция (d): реакция превращения гидроксигруппы в аминогруппу; реакция (e): реакция превращения алкоксикарбонильной группы, которая может присутствовать в  $R^{1a}$ , в метильную группу или алканойльную группу, которая может присутствовать в  $R^{1a}$ , в алкильную группу; реакция (f): реакция алкилирования группы  $=NH$ , которая может присутствовать в  $R^{1a}$ ; и реакция (g): реакция превращения цианогруппы в карбамоильную группу.

Реакция (a).

Этой реакцией удаляют гидроксизащитную группу, которая может присутствовать в  $R^{1a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  или  $R^{4d}$ . Характер реакции изменяют в зависимости от типа защитной группы и реакцию можно осуществлять способами, хорошо известными в области органического синтеза.

Когда гидроксизащитной группой является арилметильная или арилметоксикарбонильная группа, реакцию можно осуществлять обеспечением взаимодействия защищенного соединения с водородом (обычно при давлении 1-10 атмосфер, а предпочтительно при давлении 1-3 атмосферы) в растворителе в присутствии катализатора гидрирования. Нет особого ограничения на природу используемого катализатора и можно равноценно использовать любой катализатор, обычно используемый в реакциях этого типа. Примеры таких катализаторов включают палладий на угле, никель Ренея, оксид платины, платиновую чернь, родий на оксиде алюминия и палладий на сульфате бария.

Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения природы используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты, по крайней мере, до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают спирты, такие, как метанол, этанол и изопропанол; простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и диоксан; ароматические углеводороды, такие, как толуол, бензол и ксилол; алифатические углеводороды, такие, как гексан и циклогексан; сложные эфиры, такие, как этилацетат и бутилацетат; алифатические кислоты, такие, как уксусная кислота; и смеси любого одного или нескольких указанных органических растворителей с водой.

Реакция может протекать в широком диапазоне температур и точная температура реакции не является обязательной для настоящего изобретения. Предпочтительная температура реакции зависит от таких факторов, как природа растворителя и используемый исходный материал или реагент. Однако обычно является целесообразным осуществлять реакцию при температуре от  $0^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , а более предпочтительно от  $20^{\circ}\text{C}$  до  $80^{\circ}\text{C}$ . Время, необходимое для реакции, можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Но если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период от 30 минут до 48 часов, а более предпочтительно от 1 до 24 часов.

Когда гидрокси-защитной группой служит метоксиметильная, метоксиметоксиметильная или циклическая простая эфирная группа, реакцию можно осуществлять обеспечением взаимодействия защищенного соединения с кислотой. Нет особого ограничения природы используемых кислот и можно равноценно использовать любую кислоту, обычно используемую в реакцию этого типа. Примеры таких кислот включают неорганические кислоты, такие, как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, метансульфоновая кислота и п-толуолсульфоновая кислота; кислоты Льюиса, такие, как трифторид бора; или сильнокислые катионообменные смолы, такие, как Dow X 50W (товарный знак). Из них предпочтительными являются неорганические кислоты или органические кислоты и более предпочтительной является хлористоводородная кислота, серная кислота или трифторуксусная кислота.

Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения природы используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты, по крайней мере, до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают углеводороды,



такие, как гексан и бензол; галогенированные углеводороды, такие, как метиленхлорид и хлороформ; сложные эфиры, такие, как этилацетат; кетоны, такие, как ацетон и метилэтилкетон; спирты, такие, как метанол и этанол; простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и диоксан; или смесь любого одного или нескольких указанных растворителей с водой. Из них предпочтительными являются сложные эфиры, простые эфиры или галогенированные углеводороды.

Реакция может протекать в широком диапазоне температур и точная температура реакции не является обязательной для настоящего изобретения. Предпочтительная температура реакции зависит от таких факторов, как природа растворителя и используемый исходный материал или реагент. Однако обычно является целесообразным осуществлять реакцию при температуре от  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , а более предпочтительно от  $-5^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ . Время, необходимое для реакции, можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Но если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период от 5 минут до 48 часов, а более предпочтительно от 30 минут до 10 часов.

При наличии двух или больше гидроксигрупп, введенных в  $R^{1a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  или  $R^{4d}$ , они могут быть удалены избирательно путем выбора соответствующих защитных групп и подходящих условий реакции.

По окончании реакции целевое соединение можно извлечь из реакционной смеси традиционным способом. Например, один из подходящих способов включает нейтрализацию реакционной смеси, когда это нужно; или, когда присутствует нерастворимое вещество, удаление нерастворимого вещества путем фильтрования; добавление несмешивающегося с водой органического растворителя, такого, как этилацетат; промывку водой и удаление растворителя. При необходимости полученное описанным образом целевое соединение может быть дополнительно очищено традиционными способами, например, путем перекристаллизации, переосаждения или хроматографии.

#### Реакция b.

Этой реакцией алкилируют, ацилируют или карбамоилируют гидроксигруппу. Реакцию можно осуществлять, используя методы, хорошо известные в области органического синтеза. При этом, в общем, осуществляют взаимодействие гидроксигруппы с алкилирующим ацилирующим или карбамоилирующим агентом.

Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения природы используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты, по крайней мере, до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают ароматические углеводороды, такие, как бензол и толуол; галогенированные углеводороды, такие, как метиленхлорид и хлороформ; сложные эфиры, такие, как этилацетат; простые эфиры, такие, как тетрагидрофуран и диоксан; кетоны, такие, как ацетон и метилэтилкетон; и амиды, такие, как N,N-диметилацетамид.

Реакция может протекать в присутствии или отсутствии основания. Нет особого ограничения на природу используемых оснований и можно равноценно применять любое основание, обычно используемое в реакциях этого типа. Примеры таких оснований включают органические третичные амины, такие, как триэтиламин, пиридин, диэтилизопропиламин и 4-(N,N-диметиламино)пиридин.

Примеры алкилирующих, ацилирующих и карбамоилирующих агентов, которые могут быть использованы, включают: алкилгалогениды, имеющие от 1 до 6 углеродных атомов, такие, как метилиодид, этилиодид, пропилиодид, бутилиодид, пентилиодид и гексилиодид;  $(C_1-C_6 \text{ алканоилокси})-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ галогениды, такие, как формилоксиметилхлорид, ацетоксиметилхлорид, ацетоксиметилиодид, пропионил оксиметилиодид, бутирил оксиметилиодид, валерил оксиметилиодид, пивалоил оксиметилхлорид, пивалоил оксиметилбромид и пивалоил оксиметилиодид; алкилгалогенкарбонаты, имеющие от 1 до 14 углеродных атомов в алкильной части, такие, как метилхлоркарбонат, метил-бромкарбонат, этилхлоркарбонат, пропилхлоркарбонат, изопропилхлоркарбонат, бутилхлоркарбонат, трет-бутилхлоркарбонат, пентилхлоркарбонат, гексилхлоркарбонат, гептилхлоркарбонат, октилхлоркарбонат, нонилхлоркарбонат, децилхлоркарбонат, ундецилхлоркарбонат, додецилхлоркарбонат, тридецилхлоркарбонат и тетрадецилхлоркарбонат; арил- и арилкалкилгалогенкарбонаты, имеющие от 6 до 10 углеродных атомов в арильной части (которая может быть незамещенной или может быть замещенной, по крайней мере, одним из заместителей  $\gamma$ , определенных и приведенных в качестве примера выше), такие, как фенилхлоркарбонат, метилфенилхлоркарбонат, фторфенилхлоркарбонат, хлорфенилхлоркарбонат, метоксифенилхлоркарбонат и нафтилхлоркарбонат; алканоил- и алкеноилгалогениды, имеющие от 2 до 20 углеродных атомов, такие, как ацетилхлорид, пропионилхлорид, бутирилхлорид, бутирилбромид, изобутирилхлорид, валерилхлорид, пивалоилхлорид, гексаноилхлорид, 3, 3-диметилбутирилхлорид, гептаноилхлорид, октаноилхлорид,



нонаноилхлорид, деканоилхлорид, лауроилхлорид, миристоилхлорид, пальмитоилхлорид, стеароилхлорид, икосаноилхлорид, акрилоилхлорид, метакрилоилхлорид, кртоноилхлорид и линоленоилхлорид; ангидриды алкановых и алкеновых кислот, имеющие от 2 до 20 углеродных атомов, такие, как смешанный ангидрид муравьиной и уксусной кислот, уксусный, пропионовый, бутановый, валериановый, пиваловый, гексановый, гептановый, октановый, нонановый, декановый, лауриновый, миристиновый, пальмитиновый, акриловый, метакриловый, кртоновыи и линолевый ангидриды; галогениды арилкарбоновых кислот, имеющие от 6 до 10 углеродных атомов в арильной части (которая может быть незамещенной или может быть замещенной, по крайней мере, одним из заместителей  $\gamma$ , определенных и приведенных в качестве примера выше), такие, как бензоилхлорид, бензоилбромид, бензоилиодид, метилбензоилхлорид, метоксибензоилхлорид, фторбензоилхлорид, хлорбензоилхлорид и нафтоилхлорид; ангидриды арилкарбоновых кислот, имеющие от 6 до 10 углеродных атомов в арильной части (которая может быть незамещенной или может быть замещенной, по крайней мере, одним из заместителей  $\gamma$ , определенных и приведенных в качестве примера выше), такие, как бензойный, метилбензойный, метоксибензойный, фторбензойный, хлорбензойный и нафтойный ангидриды; ангидриды циклических кислот, такие, как сукциновый, глутаровый, адипиновый, пимеловый и субериновый ангидриды; изоциановую кислоту и алкилизотианаты, имеющие от 1 до 6 углеродных атомов в алкильной части, такие, как метилизотианат, этилизотианат, пропилизотианат, бутилизотианат, пентилизотианат и гексизотианат; арил- и аралкилизотианаты, имеющие от 6 до 10 углеродных атомов в арильной части (которая может быть незамещенной или может быть замещенной, по крайней мере одним из заместителей  $\gamma$ , определенных и приведенных в качестве примера выше), такие, как фенилизотианат, метилфенилизотианат, метоксифенилизотианат, фторфенилизотианат, хлорфенилизотианат и нафтилизотианат; и ди- ( $C_1-C_6$  алкил) карбамоилгалогениды, такие, как N,N-диметилкарбамоилхлорид, N-этил-N-метилкарбамоилхлорид, N,N-диэтилкарбамоилхлорид, N,N-дипропилкарбамоилхлорид, N-изо-пропил-N-метилкарбамоилхлорид, N,N-дибутилкарбамоилхлорид, N,N-дипентилкарбамоилхлорид и N,N-дигексилкарбамоилхлорид.

Реакцию ацилирования гидроксигруппы можно также осуществить взаимодействием соответствующего гидроксисоединения с карбоновой кислотой. Нет особого ограничения природы используемых карбоновых кислот, и выбор карбоновой кислоты зависит от вводимой ацильной группы. Примеры таких карбоновых кислот включают алифатические карбоновые кислоты, имеющие от 2 до 20 углеродных атомов, которые могут представлять собой алкановые или алкеновые кислоты, такие, как уксусная, пропионовая, бутановая, валериановая, гексановая, 3,3-диметилбутановая, гептановая, октановая, нонановая, декановая, лауриновая, миристиновая, пальмитиновая, стеариновая, икосановая, акриловая, метакриловая, кртоновая и линолевая кислоты; моноалкиловые сложные эфиры дикарбоновой кислоты, такие, как трет-бутилмалонат, трет-бутилсукцинат, трет-бутилглутарат, трет-бутиладилат, трет-бутилпимелат и трет-бутилсуберат; и арилкарбоновые кислоты, имеющие от 6 до 10 углеродных атомов в арильной части (которая может быть незамещенной или может быть замещенной, по крайней мере одним из заместителей  $\gamma$ , определенных и приведенных в качестве примера выше), такие, как бензойная, метилбензойная, метоксибензойная, фторбензойная, хлорбензойная и нафтойная кислоты. Реакцию можно осуществить так же, как в случае, когда Z на стадии 1 представляет гидроксигруппу. Когда ацилирование осуществляют с использованием моноалкилового сложного эфира дикарбоновой кислоты, полученный сложный трет-бутиловый эфир может быть обработан кислотой так же, как в реакции (a) стадии 2, и тем самым преобразован в целевое  $C_2-C_7$  алканойлоксисоединение, замещенное карбоксигруппой.

Реакция может протекать в широком диапазоне температур и точная температура реакции не является обязательной для настоящего изобретения. Предпочтительная температура реакции зависит от таких факторов, как природа растворителя и используемый исходный материал или реагент. Однако обычно является целесообразным осуществлять реакцию при температуре от  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , а более предпочтительно от  $0^{\circ}\text{C}$  до  $30^{\circ}\text{C}$ . Время, необходимое для реакции, можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Но если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период от 15 минут до 20 часов, а более предпочтительно от 30 минут до 10 часов.

По окончании реакции продукт реакции можно извлечь из реакционной смеси традиционными способами. Например, если присутствует нерастворимое вещество, его отделяют, когда это нужно, от реакционной смеси путем фильтрования, или, если реакционный раствор является кислым или щелочным, реакционную смесь нейтрализуют (когда это нужно), после чего может следовать такая же процедура, какую используют на стадии 1.

Реакция (c).

Этой реакцией удаляют защитную группу для атома азота в группе, представленной символом  $R^{1a}$ . Эта реакция может быть осуществлена способами, хорошо известными в области органического

синтеза, хотя характер реакции изменяется в зависимости от типа защитной группы.

Когда защитной группой для атома азота является арилметильная или арилметоксикарбонильная группа, реакцию можно осуществлять так, как описано в отношении реакции (a) стадии 2, когда защитной группой для гидроксигруппы является арилметильная группа.

Когда защитной группой для атома азота является трет-бутоксикарбонильная группа, реакцию можно осуществлять так, как описано в отношении реакции (a) стадии 2, когда защитной группой для гидроксигруппы является метоксиметильная группа.

Когда защитной группой для атома азота является алкоксикарбонильная группа, ее можно удалить путем осуществления взаимодействия с основанием. Нет особого ограничения на природу используемых оснований и можно равноценно применять любое основание, обычно используемое в реакциях этого типа. Примеры таких оснований включают гидроксиды щелочных металлов, такие, как гидроксид лития, гидроксид натрия и гидроксид калия, и карбонаты щелочных металлов, такие, как карбонат натрия и карбонат калия. Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения на природу используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты, по крайней мере, до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают спирты, такие, как метанол и этанол, простые эфиры, такие, как тетрагидрофуран и диоксан, воду и смеси воды и любого одного или нескольких указанных органических растворителей. Затем продукт гидролизуют.

Реакция может протекать в широком диапазоне температур и точная температура реакции не является обязательной для настоящего изобретения. Предпочтительная температура реакции зависит от таких факторов, как природа растворителя и используемый исходный материал или реагент. Однако обычно является целесообразным осуществлять реакцию при температуре от 0°C до 100°C, а более предпочтительно от комнатной температуры до 60°C. Время, необходимое для реакции, можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Но если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период от 30 минут до 48 часов, а более предпочтительно от 1 до 16 часов.

По окончании реакции продукт реакции можно извлечь из реакционной смеси традиционным способом, например так, как описано в отношении стадии 1.

Реакция (d).

Этой реакцией гидроксигруппу превращают в аминогруппу. Реакцию можно осуществлять следующими последовательными стадиями: превращение гидроксигруппы в сульфонилоксигруппу и затем превращение сульфонилоксигруппы в азидогруппу; или превращение гидроксигруппы в атом галогена (предпочтительно атом хлора, брома или иода), превращение атома галогена в азидогруппу и затем восстановление азидогруппы.

Реакцию превращения гидроксигруппы в сульфонилоксигруппу можно осуществлять в присутствии или отсутствии основания путем обработки сульфонилирующим агентом, например алкансульфонилгалогенидом, имеющим от 1 до 4 углеродных атомов, таким, как метансульфонилхлорид, метансульфонилбромид, этансульфонилхлорид и бутансульфонилхлорид, или арилсульфонилгалогенидом, имеющим от 6 до 10 углеродных атомов в арильной части (которая может быть незамещенной или может быть замещенной, по крайней мере, одним из заместителей  $\gamma$ , определенных и приведенных в качестве примера выше), таким, как бензолсульфонилхлорид, бензолсульфонилбромид, п-толуолсульфонилхлорид, и нафталинсульфонилхлорид. Из них предпочтительным является метансульфонилхлорид, бензолсульфонилхлорид или п-толуолсульфонилхлорид. Эту реакцию можно осуществлять так же, как реакцию (b) стадии 2.

Реакцию превращения гидроксигруппы в атом галогена можно осуществлять в присутствии или отсутствии основания путем обработки галогенирующим агентом. Также нет особого ограничения природы используемых галогенирующих агентов и можно равноценно применять любой галогенирующий агент, обычно используемый в реакциях этого типа. Примеры таких галогенирующих агентов включают тионилгалогениды, такие, как тионилхлорид или тионилбромид; оксигалогениды фосфора, такие, как оксилхлорид фосфора или оксидбромид фосфора; галогениды фосфора, такие, как трихлорид фосфора, трибромид фосфора, трийодид фосфора, пентахлорид фосфора и пентабромид фосфора; арилфосфиндигалогениды, имеющие от 6 до 10 углеродных атомов в арильной части (которая может быть незамещенной или может быть замещенной, по крайней мере одним из заместителей  $\gamma$ , определенных и приведенных в качестве примера выше), такие, как трифенилфосфиндихлорид, трифенилфосфиндибромид или трифенилфосфиндидиодид; смеси триарилфосфина, определенного и приведенного в качестве примера выше [например, трифенилфосфина], и тетрагалогенида углерода [например, тетрахлорида углерода, тетрабромид углерода или тетраиодида углерода]; и смеси триарилфосфина, определенного и приведенного в

качестве примера выше [например, трифенилфосфина], и N- галогенсукцинимиды [например, N-хлорсукцинимиды или N- бромсукцинимиды] . Из них являются предпочтительными тионилгалогениды, галогениды фосфора и арилфосфиндигалогениды и наиболее предпочтительными тионилхлорид, трихлоридфосфора, трибромидфосфора, трифенилфосфиндихлорид, трифенилфосфиндибромид и трифенилфосфиндиодид. Реакцию можно осуществлять так же, как реакцию (b) стадии 2.

Реакцию превращения сульфонилоксигруппы или атома галогена в азидогруппу можно осуществлять обеспечением взаимодействия соответствующего соединения с азидом щелочного металла (предпочтительно азидом натрия или азидом калия). Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения природы используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты, по крайней мере, до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают простые эфиры, такие, как тетрагидрофуран и диоксан, и амиды, такие, как диметилформамид и N,N- диметилацетамид. Реакция может протекать в широком диапазоне температур и точная температура реакции не является обязательной для настоящего изобретения. Предпочтительная температура реакции зависит от таких факторов, как природа растворителя и используемый исходный материал или реагент. Однако обычно является целесообразным осуществлять реакцию при температуре от 0°C до 150°C, а более предпочтительно от комнатной температуры до 100°C. Время, необходимое для реакции, можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Но если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период от 30 минут до 20 часов, а более предпочтительно от 1 до 10 часов.

Реакцию восстановления азидогруппы можно осуществлять так же, как реакцию удаления гидрокси-защитной группы в реакции (a) стадии 2, когда защитной группой является арилметильная группа или другие, или как в реакции (e) стадии 2.

По окончании реакции каждый продукт реакции можно извлечь из реакционных смесей традиционным способом, например так, как описано в отношении стадии 1.

#### Реакция (e).

Этой реакцией алкоксикарбонильную группу, представленную символом  $R^{6a}$  превращают в метильную группу или алканойльную группу, представленную символом  $R^{6a}$ , превращают в алкильную группу. Эту реакцию можно осуществлять путем обработки восстановителем (предпочтительно алюминийгидридом щелочного металла, таким, как алюминийгидрид лития) в неактивном растворителе (предпочтительно простом эфире, таком, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан). Реакция может протекать в широком диапазоне температур и точная температура реакции не является обязательной для настоящего изобретения. Предпочтительная температура реакции зависит от таких факторов, как природа растворителя и используемый исходный материал или реагент. Однако обычно является целесообразным осуществлять реакцию при температуре от 0°C до 100°C, а более предпочтительно от комнатной температуры до 80°C. Время, необходимое для реакции, можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Но если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период от 30 минут до 24 часов, а более предпочтительно от 1 до 16 часов.

По окончании реакции каждый продукт реакции можно извлечь из реакционных смесей традиционным способом, например так, как описано в отношении стадии 1.

#### Реакция (f).

Этой реакцией алкилируют группу = NH, которая может быть введена в группу, представленную символом  $R^{1a}$ . Реакцию можно осуществлять обработкой алкилирующим агентом в присутствии основания так же, как в реакции (b) стадии 2. Нет особого ограничения природы используемых алкилирующих агентов и можно равноценно применять любой алкилирующий агент, обычно используемый в реакциях этого типа. Примеры таких алкилирующих агентов включают алкилгалогениды, имеющие от 1 до 6 углеродных атомов, такие, как метилиодид, этилиодид, пропилиодид, бутилиодид, пентилиодид и гексилиодид. Также нет особого ограничения природы используемых оснований и можно равноценно применять любое основание, обычно используемое в реакциях этого типа. Примеры таких оснований включают карбонаты щелочных металлов, такие, как карбонат калия и карбонат натрия, и гидриды щелочных металлов, такие, как гидрид натрия.

#### Реакция (g).

Этой реакцией цианогруппу превращают в карбамоильную группу. Реакцию можно осуществлять



обеспечением взаимодействия соответствующего соединения с основанием. Нет особого ограничения природы используемых оснований и можно равноценно применять любое основание, обычно используемое в реакциях этого типа. Примеры таких оснований включают гидроксиды щелочных металлов, такие, как гидроксид натрия и гидроксид калия, и карбонаты щелочных металлов, такие, как карбонат натрия и карбонат калия. Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения природы используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты, по крайней мере, до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают водные спирты, такие, как водный метанол или водный этанол, водные простые эфиры, такие, как водный диэтиловый эфир, водный тетрагидрофуран или водный диоксан, и воду. Из них предпочтительными являются водные спирты.

Реакция может протекать в широком диапазоне температур и точная температура реакции не является обязательной для настоящего изобретения. Предпочтительная температура реакции зависит от таких факторов, как природа растворителя и используемый исходный материал или реагент. Однако обычно является целесообразным осуществлять реакцию при температуре от 10°C до 200°C, а более предпочтительно от 50°C до 150°C. Время, необходимое для реакции, можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Но если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период от 30 минут до 48 часов, а более предпочтительно от 1 до 20 часов.

По окончании реакции целевое соединение можно извлечь из реакционной смеси традиционным способом. Например, один из подходящих способов включает нейтрализацию реакционной смеси, когда это нужно; или, когда присутствует нерастворимое вещество, удаление нерастворимого вещества путем фильтрования; добавление несмешивающегося с водой органического растворителя, такого, как этилацетат; промывку водой и затем удаление растворителя. При необходимости, полученное описанным образом целевое соединение, может быть дополнительно очищено традиционными способами, например, путем перекристаллизации, переосаждения или хроматографии.

Соединения формулы (I) могут быть преобразованы в их соли, предпочтительно фармацевтически приемлемые соли, путем обработки кислотой традиционным способом, например, осуществлением взаимодействия соединения формулы (I) с соответствующей кислотой в растворителе. Нет особого ограничения природы используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты, по крайней мере, до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и диоксан, спирты, такие, как метанол и этанол, или галогенированные углеводороды, такие, как метиленхлорид и хлороформ. Реакция может протекать в широком диапазоне температур и точная температура реакции не является обязательной для настоящего изобретения. Предпочтительная температура реакции зависит от таких факторов, как природа растворителя и используемый исходный материал или реагент. Однако обычно является целесообразным осуществлять реакцию при примерно комнатной температуре. Время, необходимое для реакции, можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Но если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период от 5 минут до 1 часа.

Альтернативный способ получения гидрохлорида заключается в следующем: осуществляют адсорбцию соединения формулы (I) или его соли на колонке с кислотными смолами (например, на колонке CM-Sephadex C-25 [товарный знак] и элюируют колонку разбавленной соляной кислотой.

Сложные эфиры соединений по настоящему изобретению могут быть получены способами, хорошо известными в данной области химии, и никаких особых технологий не требуется.

Один из исходных материалов - соединение формулы (II) - можно производить хорошо известным способом (EP 1759, EP 398326 и EP 600717).

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ** Соединения формулы (I) оказывают как антагонистическое действие на серотонин-2 рецепторы, так и ингибирующее действие на сквален-синтазу, проявляют устойчивый эффект и оказывают пролонгированное антагонистическое действие на серотонин-2 рецепторы *in vivo*. Они также проявляют минимальный антагонистический эффект по отношению к адреналину  $\alpha_1$  и очень низкую токсичность. Поэтому соединения формулы (I) полезны для терапии или профилактики (предпочтительно, для терапии) тромботических или артериосклеротических заболеваний, поскольку эти соединения являются эффективными антагонистами серотонин-2 рецепторов, распределенных по эндотелиальным клеткам кровеносных сосудов или тромбоцитам, и ингибиторами агрегации тромбоцитов. Они также полезны для терапии или профилактики (предпочтительно для терапии) различных заболеваний (например, заболеваний коронарной артерии или кровеносных сосудов головного мозга) (цереброваскулярных), являющихся результатом указанных выше заболеваний.



Кроме того, они полезны для терапии или профилактики гиперлипидемических и артериосклеротических заболеваний, поскольку эти соединения эффективно снижают содержание холестерина в крови. В частности, эти соединения очень полезны для терапии или профилактики (предпочтительно, для терапии) артериосклеротических заболеваний, потому что они эффективно подавляют серотонин-2 рецепторы и эффективно снижают содержание холестерина.

Биологическую активность соединений по настоящему изобретению иллюстрируют следующие испытания.

**ИСПЫТАНИЕ 1** Эксперимент с сужением кровеносных сосудов (вазоконстрикция) Изучали влияние на сокращение гладких мышц по методу Van Neuten et al. [J. Pharmacol. Exp. Ther. , 218, 217-230, (1981)]. Умерщвляли путем обескровливания крыс-самцов SD, имевших массу приблизительно 500 г каждая, и у каждого животного иссекали хвостовую артерию. Удаляли с артерии приросшие к ней ткани для получения спиральной полоски размерами примерно 2x20 мм. Полоску подвешивали в ванне для органов, которая имела температуру 37°C и содержала 10 мл раствора Тирода, насыщенного смесью газов (95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>), и приводили в равновесное состояние в течение 1 часа, прежде, чем использовали в эксперименте. К спиральной полоске прикладывали первоначальную растягивающую нагрузку 0,5 г и датчиком производили запись изменений напряжения по изометрическому методу. Добавляли в ванну 3•10<sup>-6</sup> М серотонина как индуктора вазоконстрикции и после стабилизации сократительной реакции препарата (образца) добавляли в ванну испытуемое соединение с постепенным увеличением содержания испытуемого соединения в ванне при контроле напряжения в спиральной полоске. Затем добавляли 10<sup>-4</sup> М папаверина. Предположив, что напряжение перед добавлением каждого испытуемого соединения составляло 100% и что напряжение через 5 минут после добавления папаверина составляло 0%, по кривой регрессии наименьших квадратов вычисляли концентрацию каждого испытуемого соединения, необходимую для снижения напряжения Ud 50% (IC<sub>50</sub>). Результаты показаны в таблице 2.

**ИСПЫТАНИЕ 2** Эксперимент со связыванием с рецепторами Был использован метод Leysen et al. [Mol. Pharmacol., 21, 301- 314, (1982)]. В этом эксперименте использовали мужские особи крыс Wistar (масса тела 280-320 г). Отрезали голову каждого животного и иссекали кору головного мозга и полосатое тело. Эти органы замораживали на сухом льду и до использования хранили при -80°C. Связывание с серотониновыми рецепторами проверяли, используя кору головного мозга. Для приготовления суспензии мембран замороженную ткань мозга гомогенизировали с 50 мМ буфера Трис-HCl (pH 7,7) в гомогенизаторе Политрон PT-20 и гомогенат центрифугировали при 49000xg (об/мин) в течение 10 минут. Полученный осадок (лепешку) суспендировали в Трис-буфере, центрифугировали и вновь суспендировали в Трис-буфере. Определяли содержание белка в полученной суспензии мембран и Трис-буфером доводили его до 0,57 мг/белок/мл. Суспензию мембран хранили при -80°C.

Реакцию связывания с рецепторами начинали путем введения 40 мкл суспензии мембран в пробирку, содержащую 50 мкл <sup>3</sup>H-лиганда и 10 мкл каждого испытуемого соединения (растворенного в диметилсульфоксиде). После инкубации при 30°C в течение 1 часа реакцию прекращали путем фильтрования при пониженном давлении с использованием стеклянного фильтра Whatman GF/B. Фильтр промывали охлажденным льдом Трис-буфером (4 мл x 2 раза). Затем фильтр обрабатывали ACS-II и определяли его радиоактивность с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика. Определяли неспецифическое связывание в присутствии 20 кМ атропина. По процентам связывания определяли в процентах ингибирование связывания с рецепторами в присутствии каждого испытуемого соединения. По кривой регрессии наименьших квадратов вычисляли концентрацию каждого испытуемого соединения, необходимую для ингибирования связывания на 50% (IC<sub>50</sub>). Результаты показаны в таблице 3.

**ИСПЫТАНИЕ 3** Ингибирующая активность по отношению к сквален-синтазе Активность ингибирования сквален-синтазы определяли по методу, описанному в патенте США N 5102907; Anal. Biochem. 203, 310 (1992).

Реакцию по отношению к сквален-синтазе проверяли при анаэробных условиях с использованием пробирки размерами 16x110 мм, содержащей реакционный раствор, имевший следующий состав.

Каждые 100 мкл реакционного раствора (один анализ) содержали 50 мМ KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (pH 7,5; буферный раствор, содержащий дигидрофосфат калия-гидрофосфат дикалия), 10 мМ NaF (фторид натрия), 10 мМ MgCl<sub>2</sub> (хлорид магния), 2 мМ DTT (дитиотреит), 50 мМ аскорбиновой кислоты, 20 единиц/мл оксидазы аскорбиновой кислоты, 1 мкМ NADPH (никотинамидадениндинуклеотидфосфат), 10 мкМ [4-<sup>14</sup>C] -FPP (фарнезилпирофосфорная кислота); 58 мкКи/мкмоль), 60 мкг/мл суспензии микросом печени крысы и раствор ингибитора (5 мкл каждого испытуемого соединения в метаноле или воде).

Реакцию начинали путем добавления микросомальной суспензии печени крысы. Затем реакционный

раствор инкубировали в термостате при 37°C в течение 20 минут, после чего реакцию прекращали добавлением 100 мкл смеси (1:1 по объему) 40%-ного КОН (водный раствор гидроксида калия) и 95%-ного EtOH (водный этанол). Полученный при этом реакционный раствор нагревали при 65°C в течение 30 минут и затем охлаждали. Экстрагировали сквален двумя миллилитрами гексана. Один миллилитр полученного гексанового слоя смешивали с 10 мл сцинтиллятора и определяли радиоактивность с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика.

Ингибирующую активность каждого испытуемого соединения по отношению к ферменту определяли путем совместной инкубации образца, содержавшего испытуемое соединение, с образцом фермента и субстратом в реакционном растворе.

В таблице 4 показана концентрация ( $IC_{50}$ ) каждого испытуемого соединения, необходимая для 50%-ного ингибирования.

Из приведенных выше данных можно ясно видеть, что соединения по настоящему изобретению проявляют высокую активность как антагонисты серотонин-2 рецепторов в сочетании со способностью ингибировать активность сквален-синтазы.

При использовании соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей и эфиров в качестве терапевтических или профилактических лекарственных средств для указанных выше заболеваний их можно вводить индивидуально или в смеси с фармацевтически приемлемой добавкой, например наполнителем или разбавителем, любым подходящим способом, например, способом перорального введения (например, в форме таблетки, капсулы, гранулы, порошка или сиропа) или способом парентерального введения (например, в форме инъекционного раствора).

Указанные лекарственные формы могут быть изготовлены хорошо известным способом с использованием добавок, таких, как наполнитель (например, производные сахаров, такие, как лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и сорбит; производные крахмала, такие, как кукурузный крахмал, картофельный крахмал,  $\alpha$ -крахмал, декстрин и карбоксиметилкрахмал; производные целлюлозы, такие, как кристаллическая целлюлоза, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, калыций- карбоксиметилцеллюлоза и поперечно-сшитая натрий- карбоксиметилцеллюлоза; аравийская камедь; декстран; пуллулан; силикаты, такие, как легкий ангидрид кремневой кислоты, синтетический силикат алюминия и мета-силикат алюмината магния; фосфаты, такие, как фосфат калция; карбонаты, такие, как карбонат калция; сульфаты, такие, как сульфат калция), связывающее вещество (например, указанные наполнители, желатин, поливинилпирролидон, макрогол), разрыхляющее вещество (например, указанные наполнители, химически модифицированные производные крахмала или целлюлозы, такие, как натрий-кросскармеллоза, натрий- карбоксиметилкрахмал и поперечно-сшитый поливинилпирролидон), вещество, облегчающее изготовление (например, тальк; стеариновая кислота; стеараты металлов, такие, как стеарат калция и стеарат магния; коллоидный диоксид кремния; лакс, такой, как би гум (пчелиная смола) и спермацет; борная кислота; гликоль; карбоновые кислоты, такие, как фумаровая и адипиновая кислоты; карбоксилаты натрия, такие, как бензоат натрия; сульфаты, такие, как сульфат натрия; лейцин; лаурилсульфаты, такие, как лаурилсульфат натрия и лаурилсульфат магния; кремневые кислоты, такие, как ангидрид кремневой кислоты и гидрат кремневой кислоты; производные крахмала, использованные в указанных наполнителях), стабилизирующее вещество (например, сложные эфиры параоксибензоаты, такие, как метилпарабен и пропилпарабен; спирты, такие, как хлорбутанол, бензиловый спирт и фенилэтиловый спирт; бензалконийхлорид; фенолы, такие, как фенол и крезол; тимеросал; ангидрид уксусной кислоты; сорбиновая кислота), корригент (например, широко используемое подслащивающее вещество, подкисляющее вещество, ароматизирующее вещество), разбавитель и растворитель для инъекции (например, вода, этанол, глицерин). Рекомендуемая суточная доза для взрослых, хотя и зависит от симптомов, возраста и т.п., находится в пределах от 1 мг (предпочтительно 10 мг) до 2000 мг (предпочтительно 400 мг) для перорального введения и от 0,1 мг (предпочтительно 1 мг) до 500 мг (предпочтительно 300 мг) для внутривенного введения. Дозу следует вводить в виде одной-шести отдельных доз в сутки, в соответствии с симптомами.

Получение соединений по настоящему изобретению далее проиллюстрировано на следующих неограничивающих примерах. Получение некоторых исходных материалов, использованных в указанных примерах, проиллюстрировано в последующих получениях.

ПРИМЕР 1 (2R, 3R) -2- 2- 4-Фтор-2- 2- (3-метоксифенилэтил)-фенокси этил -4-гидрокси-1-метилпирролидингидрохлорид 1(a) (2R, 4R)-1-Этоксикарбонил-2- 2- 4-фтор-2- 2-(3-метоксифенил)этил фенокси этил -4-гидрокси-1-метилпирролидин 399 мг 4-Фтор-2- 2-(3-метоксифенил)этил фенола (полученного так, как описано в получении 4) растворяли в 8 мл, -диметилацетамида и затем к полученному раствору добавляли при охлаждении льдом 363 мг трет-бутоксидка калия и 718 мг (2, 4R) -2- (2-хлорэтил) -1-этоксикарбонил-4-гидрокси-1-метилпирролидина. Затем полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 5 часов. По окончании этого времени добавляли 50 мл этилацетата и реакционную смесь промывали водой и насыщенным водным

раствором хлорида натрия в указанном порядке. Этилацетатный слой сушили над безводным сульфатом магния и затем концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. Полученное маслянистое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 3: 7 и в результате получили 535 мг (выход 76%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,1-1,35 (3H, мультиплет); 1,75-2,3 (3H, мультиплет); 2,3-2,6 (1H, мультиплет); 2,75-3,0 (4H, мультиплет); 3,4-3,8 (1H, мультиплет); 3,45 (1H, дублет дублетов,  $J = 4,3$  и  $11,9$  Гц); 3,79 (3H, синглет); 3,9-4,3 (5H, мультиплет); 4,35-4,5 (1H, мультиплет); 6,8-6,9 (6H, мультиплет); 7,15-7,25 (1H, мультиплет).

1(b) (2R, 4R)-2-[2-(4-фтор-2-[2-(3-метоксифенил)этил]-фенокси)-этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин 201 мг (2R, 4R)-2-[2-(4-фтор-2-[2-(3-метоксифенил)этил]-фенокси)этил]-1-этоксикарбонил-4-гидрокси-1-метилпирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)] растворяли в 4 мл тетрагидрофурана и полученный раствор добавляли по каплям к суспензии 53 мг литийалюминийгидрида в 4 мл тетрагидрофурана при охлаждении льдом и перемешивании. Затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут. По окончании этого времени реакционную смесь охлаждали на льду и добавляли к ней декагидрат сульфата натрия для разложения избыточного гидрида. Удаляли путем фильтрования нерастворимое вещество и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с объемным отношением 4:1 и в результате получили 139 мг (выход 80%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,75-2,2 (3H, мультиплет); 2,2-2,4 (1H, мультиплет); 2,40 (1H, дублет дублетов,  $J = 4,5$  и  $10,8$  Гц); 2,51 (3H, синглет); 2,75-3,05 (5H, мультиплет); 3,62 (1H, дублет дублетов,  $J = 6,0$  и  $10,8$  Гц); 3,79 (3H, синглет); 3,9-4,1 (2H, мультиплет); 4,4-4,55 (1H, мультиплет); 6,7-6,9 (6H, мультиплет); 7,15-7,25 (1H, мультиплет).

1 (c) (2R, 4R)-2-[2-(4-фтор-2-[2-(3-метоксифенил)этил]-фенокси)-этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидингидрохлорид 246 мг (2R, 4R)-2-[2-(4-фтор-2-[2-(3-метоксифенил)этил]-фенокси)этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (b)] растворяли в 5 мл этилацетата и к полученному раствору добавляли 0,25 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате. Затем смеси давали постоять при комнатной температуре в течение примерно 10 минут. Кристаллы, выпавшие в осадок, собирали путем фильтрования и высушивали в вакууме с получением 210 мг (выход 78%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 128-129°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,0-2,2 (1H, мультиплет); 2,3-2,65 (2H, мультиплет); 2,33 (1H, дублет дублетов,  $J = 5,9$  и  $13,8$  Гц); 2,75-3,0 (4H, мультиплет); 2,89 (3H, синглет); 2,99 (1H, дублет,  $J = 12,3$  Гц); 3,78 (3H, синглет); 3,8-4,2 (4H, мультиплет); 4,55-4,7 (1H, мультиплет); 6,65-6,8 (4H, мультиплет); 6,8-6,9 (2H, мультиплет); 7,15-7,25 (1H, мультиплет).

ПРИМЕР 2 (2R, 4R)-2-[2-(4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил]-фенокси)-этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидингидрохлорид 2 (a) (2R, 4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-трет-бутилдиметилсилилокси-2-[2-(4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил]-фенокси)-этил]-пирролидин 248 мг 4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил]фенола (полученного так, как описано в получении 6) растворяли в 10 мл N,N-диметилацетамида и затем к полученному раствору добавляли при охлаждении льдом 125 мг трет-бутоксид калия и 405 мг (2S, 4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-трет-бутилдиметилсилилокси-2-(2-хлорэтил)пирролидина. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего к реакционной смеси добавляли 150 мл этилацетата. Реакционную смесь промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия в указанном порядке. Этилацетатный слой сушили над безводным сульфатом магния и затем концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 4:1 и в результате получили 433 мг (выход 73%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 0,02 (3H, синглет); 0,03 (3H, синглет); 0,84 (9H, синглет); 1,46 (9H, синглет); 1,7-1,9 (2H, мультиплет); 2,0-2,15 (1H, мультиплет); 2,25-2,5 (1H, мультиплет); 2,75-2,95 (4H, мультиплет); 3,3-3,7 (2H, мультиплет); 3,9-4,2 (3H, мультиплет); 4,25-4,4 (1H, мультиплет); 6,7-7,0 (5H, мультиплет); 7,05-7,2 (2H, мультиплет).

2 (b) (2R, 4R)-2-[2-(4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил]-фенокси)этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин 398 мг



(2R, 4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-трет-бутилдиметилсилилокси -2-[2-(4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил] феноксид)этил]пирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)] растворяли в 10 мл тетрагидрофурана и полученный раствор добавляли по каплям к суспензии 81 мг литийалюминийгидрида в 10 мл тетрагидрофурана при охлаждении льдом и перемешивании. Затем полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. По окончании этого времени реакционную смесь охлаждали на льду и добавляли к ней декагидрат сульфата натрия для разложения избыточного гидрида. Удаляли путем фильтрования нерастворимые вещества и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с объемным отношением 7:3 и в результате получили 151 мг (выход 59%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,6-1,8 (1H, мультиплет); 1,8-2,0 (2H, мультиплет); 2,1-2,3 (2H, мультиплет); 2,34 (3H, синглет); 2,6-2,75 (1H, мультиплет); 2,8-2,95 (4H, мультиплет); 3,49 (1H, дублет дублетов,  $J=6,3$  и  $10,2$  Гц); 3,85-4,05 (2H, мультиплет); 4,35-4,5 (1H, мультиплет); 6,7-6,9 (3H, мультиплет); 6,9-7,0 (2H, мультиплет); 7,05-7,2 (2H, мультиплет).

2 (c) (2R, 4R)-2-[2-(4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил]феноксид)этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидингидрохлорид 138 мг (2R, 4R)-2-[2-(4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил]феноксид)этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (b)] растворяли в 4 мл этилацетата и затем к полученному раствору добавляли 0,15 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате и концентрировали раствор путем выпаривания при пониженном давлении. Полученное маслянистое вещество растворяли в 5 мл этилацетата и полученному раствору давали постоять при комнатной температуре в течение примерно 10 минут. Кристаллы, выпавшие в осадок, собирали путем фильтрования и высушивали в вакууме с получением 66 мг (выход 43%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 70-73°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,0-2,2 (1H, мультиплет); 2,25-2,65 (3H, мультиплет); 2,78 (4H, синглет); 2,84 (3H, синглет); 2,99 (1H, дублет,  $J=12,4$  Гц); 3,7-3,9 (1H, мультиплет); 3,9-4,2 (3H, мультиплет); 4,55-4,7 (1H, мультиплет); 6,7-7,05 (5H, мультиплет); 7,05-7,2 (2H, мультиплет).

ПРИМЕР 3 (2R, 4R) -2-[2-(4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил] феноксид)этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидингидрохлорид (3a) (2R, 4R) -1-трет-Бутоксикарбонил-2-[2-(4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил] феноксид)этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидина 687 мг 4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил]фенола (полученного так, как описано в получении 6) растворяли в 12 мл N,N - диметилацетамида и затем к полученному раствору добавляли при охлаждении льдом 212 мг трет-бутоксид калия. Затем полученную смесь перемешивали 10 минут, после чего добавляли к ней 687 мг (2S, 4R)-2-(2-хлорэтил)-1-трет-бутоксикарбонил-4-трет-бутилдиметилсилилокси-1-пирролидина. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. По окончании этого времени к реакционной смеси добавляли 135 мг трет-бутоксид калия и смесь перемешивали при 40°C в течение 4 часов, после чего добавляли 300 мл этилацетата. Полученную реакционную смесь промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия в указанном порядке. Этилацетатный слой отделяли и сушили над безводным сульфатом магния. Затем его концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 2:3 и в результате получили 571 мг (выход 74%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,45 (9H, синглет); 1,7-2,05 (2H, мультиплет); 2,1-2,25 (1H, мультиплет); 2,3-2,55 (1H, мультиплет); 2,85 (4H, синглет); 3,4-3,7 (1H, мультиплет); 3,42 (1H, дублет дублетов,  $J=4,4$  и  $11,9$  Гц); 3,9-4,05 (2H, мультиплет); 4,1-4,25 (1H, мультиплет); 4,35-4,5 (1H, мультиплет); 6,7-6,9 (3H, мультиплет); 6,9-7,0 (2H, мультиплет); 7,05-7,2 (2H, мультиплет).

3(b) (2R, 4R)-2-[2-(4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил] феноксид)этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидингидрохлорид 570 мг (2R, 4R)-1-трет-бутоксикарбонил-2-[2-(4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил] феноксид)этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)] растворяли в 5 мл этилацетата и затем к полученному раствору добавляли 5 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате. Далее полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. По окончании этого времени кристаллы, выпавшие в осадок, собирали путем фильтрования, промывали этилацетатом и высушивали в вакууме, получив в результате 381 мг (выход 78%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 186-187°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, гексадеутерированный диметилсульфоксид)  $\delta$  м.д.: 1,65-1,85 (1H, мультиплет); 2,0-2,4 (3H, мультиплет); 2,82 (4H, синглет); 3,01 (1H, дублет,  $J=12,2$



Гц); 3,3-3,45 (1H, мультиплет); 3,8-4,0 (1H, мультиплет); 4,06 (2H, триплет,  $J=6,1$  Гц); 4,35-4,45 (1H, мультиплет); 5,41 (1H, дублет,  $J=3,0$  Гц); 6,9-7,15 (5H, мультиплет); 7,2-7,3 (2H, мультиплет).

**ПРИМЕР 4** (2R, 4R) -2-[2-[4-Фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)этил] фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидингидрохлорид 4 (a) (2R, 4R)-1-Этоксикарбонил-2-[2-[4-фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)этил] фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин 622 мг 4-фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)этил]фенола (полученного так, как описано в получении 5) растворяли в 7 мл N, N-диметилацетамида. Осуществляли взаимодействие полученного раствора с 343 мг трет-бутоксидка калия и 678 мг (2S, 4R) -2-(2-хлорэтил)-1-этоксикарбонил-4-гидрокси-1-метилпирролидина и экстрагировали раствор так, как описано в стадии (a) примера 1. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 2:3 и в результате получили 552 мг (выход 52%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,1-1,35 (3H, мультиплет); 1,7-1,95 (1H, мультиплет); 1,96 (1H, дублет дублетов,  $J=4,9$  и  $7,2$  Гц); 2,05-2,25 (1H, мультиплет); 2,25-2,65 (1H, мультиплет); 2,75-2,95 (4H, мультиплет); 3,45 (1H, дублет дублетов,  $J=4,3$  и  $12,0$  Гц); 3,45-3,8 (1H, мультиплет); 3,83 (3H, синглет); 3,85-4,05 (1H, мультиплет); 4,05-4,3 (3H, мультиплет); 4,35-4,5 (1H, мультиплет); 6,6-6,9 (5H, мультиплет); 6,96 (1H, дублет дублетов,  $J=8,0$  и  $11,3$  Гц).

4(b) (2R, 4R)-2-[2-[4-Фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)этил] фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин Осуществляли взаимодействие друг с другом 551 мг (2R, 4R) -1-этоксикарбонил-2-[2-[4-фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)этил] фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидина (полученного так, как в описанной выше стадии (a)), 20 мл тетрагидрофурана и 140 мг литийалюминийгидрида и затем реакционную смесь обрабатывали так, как в стадии (b) примера 1. Полученный при этом концентрат очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с объемным отношением 3:2 и в результате получили 405 мг (выход 84%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,65-2,1 (3H, мультиплет); 2,1-2,3 (1H, мультиплет); 2,25 (1H, дублет дублетов,  $J=5,2$  и  $10,3$  Гц); 2,39 (3H, синглет); 2,6-2,8 (1H, мультиплет); 2,8-3,0 (4H, мультиплет); 3,50 (1H, дублет дублетов,  $J=6,2$  и  $10,3$  Гц); 3,84 (3H, синглет); 3,85-4,05 (2H, мультиплет); 4,35-4,5 (1H, мультиплет); 6,65-7,05 (6H, мультиплет).

4 (c) (2R, 4R)-2-[2-[4-Фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)этил] фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидингидрохлорид 399 мг (2R, 4R)-2-[2-[4-фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)этил] фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидина (полученного так, как в описанной выше стадии (b)) растворяли в 5 мл этилацетата. Добавление 0,38 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате привело к выпадению в осадок кристаллов. Удаляли растворитель путем выпаривания при пониженном давлении и, полученное твердое вещество растворяли в небольшом количестве (приблизительно 0,5 мл) метиленхлорида и затем к полученному раствору добавляли 5 мл этилацетата. Полученной смеси давали постоять при комнатной температуре в течение примерно 10 минут. Выпавшие в осадок кристаллы собирали путем фильтрации и высушивали в вакууме, получив в результате 359 мг (выход 82%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 128-130°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (400 МГц, гексадегтерированный диметилсульфоксид +  $D_2O$ )  $\delta$  м.д.: 1,8-2,0 (1H, мультиплет); 2,0-2,2 (1H, мультиплет); 2,20 (1H, дублет дублетов,  $J=6,0$  и  $13,7$  Гц); 2,4-2,55 (1H, мультиплет); 2,7-3,0 (4H, мультиплет); 2,89 (3H, синглет); 2,97 (1H, дублет,  $J=12,5$  Гц); 3,6-3,9 (2H, мультиплет); 3,80 (3H, синглет); 3,95-4,15 (2H, мультиплет); 4,3-4,45 (1H, мультиплет); 6,7-6,8 (1H, мультиплет); 6,9-7,15 (5H, мультиплет).

**ПРИМЕР 5** (2R, 4R) -2-[2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидингидрохлорид 5 (a) (2R, 4R)-1-трет-Бутоксикарбонил-4-трет-бутилдиметилсилилокси-2-[2-[4-фтор-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил]пирролидин Осуществляли взаимодействие друг с другом 1090 мг 4-фтор-2-(2-фенилэтил) фенола (полученного так, как описано в получении 3), 1870 мг (2S, 4R)-2-(бромэтил)-1-трет-бутоксикарбонил-4-трет-бутилдиметилсилилокси-1-метилпирролидина и 566 мг трет-бутоксидка калия в 10 мл N,N-диметилацетамида и полученную смесь экстрагировали так, как описано в стадии (a) примера 2. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 5:1 и в результате получили 2090 мг (выход 84%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д.: 0,02 (3H, синглет); 0,03 (3H, синглет); 0,84 (9H, синглет); 1,45 (9H, синглет); 1,7-1,95 (2H, мультиплет); 2,0-2,15 (1H, мультиплет); 2,25-2,5 (1H, мультиплет); 2,8-2,95 (4H, мультиплет); 3,3-3,65 (1H, мультиплет); 3,35

(1H, дублет дублетов, J= 4,5 и 11,0 Гц); 3,85-4,2 (3H, мультиплет); 4,25-4,4 (1H, мультиплет); 6,7-6,9 (3H, мультиплет); 7,15-7,35 (5H, мультиплет).

5(b) (2R, 4R)-2-{2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил}-4-гидроксипирролидингидрохлорид 600 мг (2R, 4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-трет-бутилметилсилилокси-2-{2-[4-фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил} пирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)] растворяли в 5 мл диоксана и затем к полученному раствору добавляли: мл 4 н. раствора хлористого водорода в диоксане. Затем полученной смеси давали постоять при комнатной температуре в течение 1 часа. По окончании этого времени удаляли растворитель путем выпаривания при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в небольшом количестве смеси метилхлорида и метанола и к полученному раствору добавляли 10 мл этилацетата, после чего давали раствору постоять при комнатной температуре в течение примерно 10 минут. Выпавшие в осадок кристаллы собирали путем фильтрации и высушивали в вакууме, получив в результате 270 мг (выход 67%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 151-152°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д.: 1,8-2,0 (1H, мультиплет); 2,1-2,4 (3H, мультиплет); 2,8-3,0 (4H, мультиплет); 3,22 (1H, дублет, J=12,4 Гц); 3,46 (1H, дублет дублетов, J=4,1 и 12,4 Гц); 4,0-4,2 (3H, мультиплет); 4,5-4,6 (1H, мультиплет); 6,8-7,0 (3H, мультиплет); 7,1-7,3 (5H, мультиплет).

ПРИМЕР 6 (2R, 4R)-2-{2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил}-4-гидроксипирролидингидрохлорид (a) (2R, 4R)-1-трет-Бутоксикарбонил-2-{2-[4-фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил}-4-гидроксипирролидин 1490 мг (2R, 4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-трет-бутилдиметилсилилокси-2-{2-[4-фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил} пирролидина [полученного так, как описано в примере 5 (a)] растворяли в 15 мл тетрагидрофурана и к полученному раствору добавляли 0,79 мл тетрабутиламмонийфторида. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. По окончании этого времени реакционный раствор концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении и полученное концентрированное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным соотношением 1:1 и в результате получили 1115 мг (выход 95%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1,45 (9H, синглет); 1,7-2,05 (2H, мультиплет); 2,05-2,25 (1H, мультиплет); 2,3-2,55 (1H, мультиплет); 2,88 (4H, синглет); 3,4-3,75 (1H, мультиплет); 3,42 (1H, дублет дублетов, J=4,4 и 11,9 Гц); 3,9-4,5 (2H, мультиплет); 4,05-4,25 (1H, мультиплет); 4,3-4,45 (1H, мультиплет); 6,7-6,9 (3H, мультиплет); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

6 (b) (2R, 4R)-2-{2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил}-4-гидроксипирролидин Осуществляли взаимодействие между 1115 мг (2R, 4R)-1-трет-бутоксикарбонил-2-{2-[4-фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил}-4-гидроксипирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)] 20 мл тетрагидрофурана и 200 мл литий-алюминийгидрида с последующей обработкой так, как описано в стадии (b) примера 1. Полученное при этом концентрированное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метилхлорида и метанола с объемным соотношением 5:1 и в результате получили 540 мг (выход 61%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1,65-2,3 (4H, мультиплет); 2,30 (1H, дублет дублетов, J=4,8 и 10,5 Гц); 2,44 (3H, синглет); 2,7-2,95 (1H, мультиплет); 2,88 (4H, синглет); 3,55 (1H, дублет дублетов, J=6,1 и 10,5 Гц); 3,85-4,1 (2H, мультиплет); 4,35-4,5 (1H, мультиплет); 6,7-6,9 (3H, мультиплет); 7,1-7,25 (5H, мультиплет).

6 (c) (2R, 4R)-2-{2-[4-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил}-4-гидроксипирролидингидрохлорид 540 мг (2R, 4R)-2-{2-[4-фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил}-4-гидроксипирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (b)] растворяли в 5 мл этилацетата и к полученному раствору добавляли 0,60 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате. Выпавшие в осадок кристаллы собирали путем фильтрации и высушивали в вакууме, получив в результате 515 мг (выход 86%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 121-122°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 2,0-2,15 (1H, мультиплет); 2,25-2,6 (2H, мультиплет); 2,33 (1H, дублет дублетов, J= 5,8 и 13,9 Гц); 2,85 (4H, синглет); 2,87 (3H, синглет); 3,00 (1H, дублет, J= 12,5 Гц); 3,7-4,2 (4H, мультиплет); 4,5-4,65 (1H, мультиплет); 6,7-6,9 (3H, мультиплет); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

ПРИМЕР 7 (2R, 4R)-2-{2-[2-(3,4-Дифторфенил)этил]-4-фторфенокси]этил}-4-гидроксипирролидингидрохлорид (a) (2R, 4R)-1-трет-Бутоксикарбонил-4-трет-бутилдиметилсилилокси-2-{2-[2-(3,4-дифторфенил)этил]-4-фторфенокси]этил}-4-гидроксипирролидингидрохлорид 7 (a) (2R, 4R)-1-трет-Бутоксикарбонил-4-трет-бутилдиметилсилилокси-2-{2-[2-(3,4-дифторфенил)этил]-4-фторфенокси]этил}-4-гидроксипирролидингидрохлорид

этил]-4-фторфенокси] этил] -пирролидин Осуществляли взаимодействие между 400 мг 2-[2-(3,4-дифторфенил) этил]-4-фторфенола (полученного так, как описано в получении 7), 690 мг (2S, 4R)-2-(2-бромэтил)-1-трет-бутоксикарбонил -4-трет-бутилдиметилсилилокси-пирролидина и 208 мг трет-бутоксид калия в 5 мл N,N-диметилацетамида и реакционную смесь экстрагировали так же, как описано в стадии (a) примера 2. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 5:1 и в результате получили 580 мг (выход 63%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Спектр ядерного-магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 0,02 (3H, синглет); 0,04 (9H, синглет); 0,84 (3H, синглет); 1,45 (9H, синглет); 1,7-1,95 (2H, мультиплет); 1,95-2,15 (1H, мультиплет); 2,2-2,55 (1H, мультиплет); 2,7-3,0 (4H, мультиплет); 3,25-3,65 (2H, мультиплет); 3,85-4,05 (2H, мультиплет); 4,05-4,25 (1H, мультиплет); 4,25-4,4 (1H, мультиплет); 6,7-7,1 (6H, мультиплет).

7(b) (2R, 4R)-1-трет-Бутоксикарбонил-2-[2-(2-[2-(3,4-дифторфенил) этил]-4-фторфенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин 580 мг (2R, 4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-трет-бутилдиметилсилилокси-2-[2-(2-[2-(3,4-дифторфенил) этил]-4-фторфенокси]этил)пирролидина (полученного так, как в описанной выше стадии (a)) растворяли в 5 мл тетрагидрофурана и к полученному раствору добавляли 0,31 мл тетрабутиламмонийфторида. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По окончании этого времени реакционную смесь концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении и концентрированное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 1:1 и в результате получили 280 мг (выход 61%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1,46 (9H, синглет); 1,7-2,0 (2H, мультиплет); 1,05-2,3 (1H, мультиплет); 2,3-2,55 (1H, мультиплет); 2,84 (4H, синглет); 3,4-3,7 (1H, мультиплет); 3,43 (1H, дублет дублетов, J= 4,2 и 11,9 Гц); 3,85-4,05 (2H, мультиплет); 4,05-4,25 (1H, мультиплет); 4,35-4,5 (1H, мультиплет); 6,7-7,1 (6H, мультиплет).

7(c) (2R, 4R)-2-[2-(2-[2-(3,4-Дифторфенил)этил]-4-фторфенокси]-4-гидрокси-1-метилпирролидин Осуществляли взаимодействие между 280 мг (2R, 4R)-1-трет-бутоксикарбонил-2-[2-(2-(3,4-дифторфенил) этил]-4-фторфенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидина (полученного так, как в описанной выше стадии (b)), 5 мл тетрагидрофурана и 50 мг литийалюминийгидрида с последующей обработкой так, как описано в стадии (b) примера 1. Полученное при этом концентрированное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метилхлорида и метанола с объемным отношением 10:1 и в результате получили 140 мг (выход 63%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1,75-2,5 (4H, мультиплет); 2,41 (1H, дублет дублетов, J=4,3 и 10,8 Гц); 2,51 (3H, синглет); 2,8-3,05 (1H, мультиплет); 2,84 (4H, синглет); 3,64 (1H, дублет дублетов, J= 6,0 и 10,8 Гц); 3,85-4,1 (2H, мультиплет); 4,4-4,55 (1H, мультиплет); 6,8-6,9 (4H, мультиплет); 6,9-7,1 (2H, мультиплет).

7 (d) (2R, 4R)-2-[2-(2-[2-(3,4-Дифторфенил)этил]-4-фторфенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидингидрохлорид 140 мг (2R, 4R)-2-[2-(2-[2-(3,4-дифторфенил)этил]-4-фторфенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидина (полученного так, как в описанной выше стадии (c)) растворяли в 5 мл этилацетата и к полученному раствору добавляли 0,15 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате. Выпавшие в осадок кристаллы собирали путем фильтрования и высушивали в вакууме, получив в результате 113 мг (выход 73%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 93-94°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 2,05-2,25 (1H, мультиплет); 2,25-2,7 (3H, мультиплет); 2,83 (4H, синглет); 2,9-3,15 (1H, мультиплет); 2,91 (3H, синглет); 3,75-4,3 (4H, мультиплет); 4,55-4,75 (1H, мультиплет); 6,7-7,15 (6H, мультиплет).

ПРИМЕР 8 (2R, 4R) -2-[2-(2-[2-(3,4-Дифторфенил) этил]-4-фторфенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидингидрохлорид 83 мг (2R, 4R)-1-трет-бутоксикарбонил-2-[2-(2-(3,4-дифторфенил) этил]-4-фторфенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидина (полученного, так, как описано в примере 7(b)) растворяли в 2 мл диоксана и к полученному раствору добавляли 2 мл 4 н. раствора хлороводорода. Затем полученной смеси давали постоять при комнатной температуре в течение 1 часа. По окончании этого времени выпавшие в осадок кристаллы собирали путем фильтрования и высушивали в вакууме, получив в результате 55 мг (выход 77%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 170-171°C.



Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  м.д.: 1,75-1,95 (1H, мультиплет); 2,15-2,35 (2H, мультиплет); 2,35-2,55 (1H, мультиплет); 2,85 (4H, синглет); 3,24 (1H, дублет, J=12,6 Гц); 3,49 (1H, дублет дублетов, J= 4,4 и 12,6 Гц); 3,95-4,2 (3H, мультиплет); 4,5-4,6 (1H, мультиплет); 6,7-7,15. (6H, мультиплет); ПРИМЕР 9 (2R, 4R) -2-[ 2- [4-Хлор-2- (2-фенилэтил) фенокс]этил]-4 гидрокс-1-метилпирролидин 9 (a) (2R, 4R) -2-[2- [4-Хлор-2- (2-фенилэтил) фенокс]этил]-1-этоксикарбонил-4-гидроксипирролидин 500 мг 4-хлор-2-(2-фенилэтил)фенола растворяли в 10 мл N,N- диметилацетамида, осуществляли взаимодействие полученного раствора с 270 мг трет-бутоксидка калия и 520 мг (2S, 4R)-2-(2-хлорэтил)-1-этоксикарбонил-4-гидроксипирролидина и реакцию смесь экстрагировали так же, как описано в стадии (a) примера 1. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 1:2 и в результате получили 260 мг (выход 29%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  м.д.: 1,1-1,35 (3H, мультиплет); 1,75-2,0 (2H, мультиплет); 2,05- 2,55 (2H, мультиплет); 2,85 (4H, синглет); 3,4-3,75 (1H, мультиплет); 3,41 (1H, дублет дублетов, J= 4,2 и 11,9 Гц); 3,9-4,3 (5H, мультиплет); 4,3-4,4 (1H, мультиплет); 6,73 (1H, дублет, J=8,6 Гц); 7,05-7,35 (7H, мультиплет).

9(b) (2R, 4R)-2-[2-[4-Хлор-2-(2- фенилэтил)фенокс]этил]-4-гидрокс-1-метилпирролидин Осуществляли взаимодействие между 260 мг (2R, 4R)-2-[2-[4- хлор-2- (2-фенилэтил) фенокс]этил]-1-этоксикарбонил-4-гидроксипирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)], 10 мл тетрагидрофурана и 70 мг литийалюминийгидрида с последующей обработкой так, как описано в стадии (b) примера 1. Полученное при этом концентрированное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с объемным отношением 5:1 и в результате получили 103 мг (выход 46%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества, плавящегося при 65-68°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  м.д.: 1,7-2,05 (3H, мультиплет); 2,15-2,4 (1H, мультиплет); 2,31 (1H, дублет дублетов, J= 4,9 и 10,5 Гц); 2,44 (3H, синглет); 2,75- 2,95 (1H, мультиплет); 2,86 (4H, синглет); 3,55 (1H, дублет дублетов, J=6,1 и 10,5 Гц); 3,85-4,1 (2H, мультиплет); 4,35-4,5 (1H, мультиплет); 6,74 (1H, дублет, J =8,4 Гц); 7,05-7,35 (7H, мультиплет).

ПРИМЕР 10 (2R, 4R) -2-[2- [4-Бром-2- (2-фенилэтил)фенокс] этил]-4- гидрокс-1-метилпирролидин 10(a) (2R, 4R)-2-[2-[4-Бром-2-(2-фенилэтил)фенокс] этил]-1-этоксикарбонил-4-гидроксипирролидин 500 мг 4-бром-2-(2-фенилэтил) фенола растворяли в 10 мл N,N-диметилацетамида, осуществляли взаимодействие полученного раствора с 220 мг трет-бутоксидка калия и 440 мг (2S, 4R)- 2-(2-хлорэтил)-1-этоксикарбонил-4-гидроксипирролидина и реакцию смесь экстрагировали так же, как описано в стадии (a) примера 1. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 1:2 и в результате получили 280 мг (выход 34%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  м.д.: 1,1-1,35 (3H, мультиплет); 1,75-2,6 (4H, мультиплет); 2,85 (4H, синглет); 3,4-3,75 (1H, мультиплет); 3,42 (1H, дублет дублетов, J=4,2 и 11,9 Гц); 3,9-4,3 (5H, мультиплет); 4,3-4,45 (1H, мультиплет); 6,69 (1H, дублет, J=8,5 Гц); 7,15-7,35 (7H, мультиплет).

10(b) (2R, 4R)-2-[2-[4-Бром-2-(2-фенилэтил)фенокс]этил]- -4-гидрокс-1-метилпирролидин Осуществляли взаимодействие между 280 мг (2R, 4R) -2-[2- [4-бром-2- (2-фенилэтил) фенокс] этил]-1-этоксикарбонил-4- гидроксипирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)], 10 мл тетрагидрофурана и 70 мг литийалюминийгидрида с последующей обработкой так, как описано в стадии (b) примера 1. Полученное при этом концентрированное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с объемным отношением 5:1 и в результате получили 113 мг (выход 46%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества, плавящегося при 63-66°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  м.д.: 1,7-2,05 (3H, мультиплет); 2,1-2,35 (1H, мультиплет); 2,29 (1H, дублет дублетов, J= 4,9 и 10,4 Гц); 2,42 (3H, синглет); 2,7-2,95 (1H, мультиплет); 2,86 (4H, синглет); 3,52 (1H, дублет дублетов, J=6,1 и 10,4 Гц); 3,9-4,05 (2H, мультиплет); 4,35-4,5 (1H, мультиплет); 6,70 (1H, дублет, J=8,4 Гц); 7,15-7,35 (7H, мультиплет).

ПРИМЕР 11 (2R, 4R) -4-Гидрокс-1-метил-2-[ 2- [5-метил-2- (2-фенилэтил) фенокс] этил]пирролидингидрохлорид 11 (a) (2R, R4) -1-Этоксикарбонил-4-бензилокси-2-[2-[5-метил-2- (2-фенилэтил) фенокс]этил]пирролидин 1000 мг 5-метил-2- (2-фенилэтил) фенола растворяли в 10 мл N,N-диметилацетамида, осуществляли взаимодействие полученного раствора с 580 мг трет-бутоксидка калия и 1620 мг (2S, 4R)-4- бензилокси-2- (2-хлорэтил) -1-этоксикарбонилпирролидина и реакцию смесь экстрагировали так же, как описано в стадии (a) примера 2. Полученное маслянистое вещество



очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 3:1 и в результате получили 1680 мг (выход 73%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,1-1,35 (3H, мультиплет); 1,75-2,1 (2H, мультиплет); 2,15-2,6 (2H, мультиплет); 2,32 (3H, синглет); 2,86 (4H, синглет); 3,42 (1H, дублет дублетов,  $J=4,7$  и  $11,9$  Гц); 3,55-4,3 (7H, мультиплет); 4,44 (2H, синглет); 6,6-6,75 (2H, мультиплет); 6,99 (1H, дублет,  $J=7,4$  Гц); 7,1-7,4 (10H, мультиплет).

11 (b) (2R, 4R) -1-Этоксикарбонил-4-гидрокси-2-(2-[5-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)пирролидин 1680 мг (2R, 4R)-1-этоксикарбонил-4-бензилокси-2-(2-[5-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)пирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)] растворяли в 15 мл этанола и затем к полученному раствору добавляли 200 мг катализатора в виде 10% (масса/масса) палладия на угле. Затем полученную суспензию перемешивали под водородом при атмосферном давлении и при 60°C в течение 1,5 часов. По окончании этого времени удаляли путем фильтрации катализатор и реакционный раствор концентрировали выпариванием при пониженном давлении. Полученный концентрат очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 1:2 и в результате получили 1150 мг (выход 85%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,1-1,35 (3H, мультиплет); 1,7-2,25 (3H, мультиплет); 2,25-2,65 (1H, мультиплет); 2,32 (3H, синглет); 2,86 (4H, синглет); 3,3-3,8 (1H, мультиплет); 3,44 (1H, дублет дублетов,  $J=4,4$  и  $11,9$  Гц); 3,95-4,3 (3H, мультиплет); 4,01 (2H, триплет,  $J=5,9$  Гц); 4,3-4,45 (1H, мультиплет); 6,6-6,75 (2H, мультиплет); 6,99 (1H, дублет,  $J=7,5$  Гц); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

11 (c) (2R, 4R)-4-Гидрокси-1-метил-2-(2-[5-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)пирролидин Осуществляли взаимодействие между 1150 мг (2R, 4R)-1-этоксикарбонил-4-гидрокси-2-(2-[5-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)пирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (b)], 18 мл тетрагидрофурана и 330 мг литийалюминийгидрида с последующей обработкой так, как описано в стадии (b) примера 1. Полученное при этом концентрированное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с объемным отношением 10:1 и в результате получили 776 мг (выход 80%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,6-1,8 (1H, мультиплет); 1,85-2,0 (2H, мультиплет); 2,15-2,35 (1H, мультиплет); 2,20 (1H, дублет дублетов,  $J=5,4$  и  $10,0$  Гц); 2,33 (3H, синглет); 2,38 (3H, синглет); 2,6-2,8 (1H, мультиплет); 2,87 (4H, синглет); 3,47 (1H, дублет дублетов,  $J=6,4$  и  $10,0$  Гц); 3,9-4,1 (2H, мультиплет); 4,35-4,5 (1H, мультиплет); 6,6-6,75 (2H, мультиплет); 7,00 (1H, дублет,  $J=7,4$  Гц); 7,15-7,35 (5H, мультиплет).

11 (d) (2R, 4R)-4-Гидрокси-1-метил-2-(2-[5-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)пирролидингидрохлорид 776 мг (2R, 4R) -4-гидрокси-1-метил-2-(2-[5-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)пирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (c)] растворяли в 10 мл этилацетата и затем к полученному раствору добавляли 0,57 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате. Затем удаляли растворитель путем выпаривания при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в небольшом количестве (приблизительно 0,5 мл) метиленхлорида и после добавления 5 мл диэтилового эфира полученному раствору давали постоять при комнатной температуре в течение примерно 10 минут. Кристаллы, выпавшие в осадок, собирали путем фильтрации и высушивали в вакууме, получив в результате 788 мг (выход 92%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 97-100°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 0-2,2 (1H, мультиплет); 2,25-2,65 (3H, мультиплет); 2,33 (3H, синглет); 2,84 (4H, синглет); 2,85 (3H, синглет); 2,98 (1H, дублет,  $J=12,6$  Гц); 3,75-4,1 (3H, мультиплет); 4,1-4,25 (1H, мультиплет); 4,55-4,65 (1H, мультиплет); 6,66 (1H, синглет); 6,73 (1H, дублет,  $J=7,4$  Гц); 7,01 (1H, дублет,  $J=7,4$  Гц); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

ПРИМЕР 12 (2R, 4R)-4-Гидрокси-1-метил-2-(2-[4-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)пирролидингидрохлорид 12 (a) (2R, 4R) -1-Этоксикарбонил-4-бензилокси-2-(2-[4-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)пирролидин 1200 мг 4-метил-2-(2-фенилэтил) фенола растворяли в 10 мл N, N-диметилацетамида, осуществляли взаимодействие полученного раствора с 700 мг трет-бутоксидом калия и 1600 мг (2S, 4R)-4-бензилокси-2-(2-хлорэтил) -1-этоксикарбонилпирролидина и реакционную смесь экстрагировали так же, как описано в стадии (a) примера 2. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 3:1 и в результате получили 1820 мг (выход 73%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,1-1,35 (3H, мультиплет); 1,7-2,1 (2H, мультиплет); 2,2-2,6 (2H, мультиплет); 2,26 (3H, синглет); 2,87 (4H, синглет); 3,42 (1H, дублет дублетов,  $J=4,7$  и  $11,9$  Гц); 3,55-4,3 (7H, мультиплет); 4,44 (2H, синглет); 6,72 (1H, дублет,  $J=7,8$  Гц); 6,9-7,0 (2H, мультиплет); 7,1-7,4 (10H, мультиплет).

12 (b) (2R, 4R)-1-Этоксикарбонил-4-гидрокси-2-[2-[4-метил-2-(2-фенилэтил) фенокси] этил] пирролидин 1820 мг (2R, 4R)-1-этоксикарбонил-4-бензилокси-2-[2-[4-метил-2-(2-фенилэтил) фенокси] этил] пирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)] растворяли в 20 мл этанола и затем к полученному раствору добавляли 200 мг катализатора в виде 10% (масса/масса) палладия на угле. Затем полученную смесь перемешивали под водородом при атмосферном давлении и при 60°C в течение 2 часов. По окончании этого времени удаляли путем фильтрования катализатор и реакционную смесь концентрировали выпариванием при пониженном давлении. Полученный концентрат очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 1:2 и в результате получили 1410 мг (выход 95%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,1-1,35 (3H, мультиплет); 1,75-2,3 (3H, мультиплет); 2,25 (3H, синглет); 2,3-2,6 (1H, мультиплет); 2,86 (4H, синглет); 3,4-3,8 (1H, мультиплет); 3,42 (1H, дублет дублетов,  $J=4,4$  и  $11,9$  Гц); 3,98 (2H, триплет,  $J=5,9$  Гц); 4,05-4,3 (1H, мультиплет); 4,12 (2H, квартет,  $J=7,1$  Гц); 4,3-4,45 (1H, мультиплет); 6,72 (1H, дублет,  $J=7,9$  Гц); 6,9-7,0 (2H, мультиплет); 7,15-7,35 (5H, мультиплет).

12 (c) (2R, 4R)-4-Гидрокси-1-метил-2-[2-[4-метил-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил]пирролидин Осуществляли взаимодействие между 1410 мг (2R, 4R)-1-этоксикарбонил-4-гидрокси-2-[2-[4-метил-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил]пирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (b)], 20 мл тетрагидрофурана и 400 мг литийалюминийгидрида с последующей обработкой так, как описано в стадии (b) примера 1. Полученное при этом концентрированное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с объемным отношением 5:1 и в результате получили 884 мг (выход 73%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,55-1,8 (1H, мультиплет); 1,8-2,0 (2H, мультиплет); 2,15-2,3 (1H, мультиплет); 2,20 (1H, дублет дублетов,  $J=5,5$  и  $10,1$  Гц); 2,26 (3H, синглет); 2,38 (3H, синглет); 2,6-2,8 (1H, мультиплет); 2,87 (4H, синглет); 3,47 (1H, дублет дублетов,  $J=6,3$  и  $10,1$  Гц); 3,9-4,1 (2H, мультиплет); 4,35-4,5 (1H, мультиплет); 6,74 (1H, дублет,  $J=8,9$  Гц); 6,9-7,00 (2H, мультиплет); 7,15-7,35 (5H, мультиплет).

12(d) (2R, 4R)-4-Гидрокси-1-метил-2-[2-[4-метил-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил]пирролидингидрохлорид 884 мг (2R, 4R)-4-гидрокси-1-метил-2-[2-[4-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил] пирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (c)] растворяли в 10 мл этилацетата и затем к полученному раствору добавляли 0,65 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате. Затем удаляли растворитель путем выпаривания при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в небольшом количестве метиленхлорида и после добавления 10 мл этилацетата полученному раствору давали постоять при комнатной температуре в течение примерно 10 минут. Кристаллы, выпавшие в осадок, собирали путем фильтрования и высушивали в вакууме, получив в результате 905 мг (выход 92%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 136-138°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,0-2,2 (1H, мультиплет); 2,25-2,65 (3H, мультиплет); 2,27 (3H, синглет); 2,83 (3H, синглет); 2,86 (4H, синглет); 2,94 (1H, дублет,  $J=12,7$  Гц); 3,7-3,9 (1H, мультиплет); 3,9-4,1 (2H, мультиплет); 4,1-4,25 (1H, мультиплет); 4,55-4,65 (1H, мультиплет); 6,73 (1H, дублет,  $J=7,9$  Гц); 6,95-7,05 (2H, мультиплет); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

ПРИМЕР 13 (2R, 4R)-4-Гидрокси-1-метил-2-[2-[6-метил-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил] пирролидингидрохлорид 13 (a) (2R, 4R)-1-Этоксикарбонил-4-бензилокси-2-[2-[6-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]пирролидин 1200 мг 6-метил-2-(2-фенилэтил)фенола растворяли в 10 NN-диметилацетамида, осуществляли взаимодействие полученного раствора с 700 мг трет-бутоксидкалия и 1600 мг (2S, 4R)-4-бензилокси-2-(2-хлорэтил)-1-этоксикарбонилпирролидина и реакционную смесь экстрагировали так же, как описано в стадии (a) примера 2. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 3:1 и в результате получили 2260 мг (выход 90%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,23 (3H, триплет,  $J=7,0$  Гц); 1,75-2,1 (2H, мультиплет); 2,2-2,6 (2H, мультиплет); 2,28 (3H, синглет); 2,90 (4H, синглет); 3,42 (1H, дублет дублетов,  $J=4,5$  и  $11,9$  Гц); 3,55-3,9 (3H, мультиплет); 4,05-4,3 (2H, мультиплет); 4,12

(2H, кваттет,  $J = 7,0$  Гц); 4,35-4,6 (2H, мультиплет); 6,9-7,1 (3H, мультиплет); 7,1-7,4 (10H, мультиплет).

13 (b) (2R, 4R) -1-Этоксикарбонил-4-гидрокси-2-(2-[6-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)пирролидин 2260 мг (2R, 4R)-1-этоксикарбонил-4-бензилокси-2-(2-[6-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)пирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)] растворяли в 20 мл этанола и затем к полученному раствору добавляли 300 мг катализатора в виде 10% (масса/масса) палладия на угле. Затем полученную смесь перемешивали под водородом при атмосферном давлении и при 60°C в течение 1,5 часов. По окончании этого времени удаляли путем фильтрования катализатор и реакцию смесь концентрировали выпариванием при пониженном давлении. Полученный концентрат очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 1:2 и в результате получили 1840 мг (количественный выход) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,15-1,2 (3H, мультиплет); 1,75-2,05 (2H, мультиплет); 2,05-2,25 (1H, мультиплет); 2,28 (3H, синглет); 2,35-2,6 (1H, мультиплет); 2,90 (4H, синглет); 3,4-3,9 (3H, мультиплет); 3,42 (1H, дублет дублетов,  $J = 4,2$  и 11,9 Гц); 4,0-4,25 (3H, мультиплет); 4,3-4,45 (1H, мультиплет); 6,9-7,1 (3H, мультиплет); 7,05-7,35 (5H, мультиплет).

13 (c) (2R, 4R)-4-Гидрокси-1-метил-2-(2-[6-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)пирролидин Осуществляли взаимодействие между 1840 мг (2R, 4R)-1-этоксикарбонил-4-гидрокси-2-(2-[6-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)пирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (b)], 20 мл тетрагидрофурана и 530 мг литийалюминийгидрида с последующей обработкой так, как описано в стадии (b) примера 1. Полученное при этом концентрированное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метилхлорида и метанола с объемным отношением 5:1 и в результате получили 1050 мг (выход 67%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,55-1,75 (1H, мультиплет); 1,8-2,0 (2H, мультиплет); 2,18 (1H, дублет дублетов  $J = 5,6$  и 10,0 Гц); 2,2-2,35 (1H, мультиплет); 2,30 (3H, синглет); 2,37 (3H, синглет); 2,6-2,75 (1H, мультиплет); 2,91 (4H, синглет); 3,43 (1H, дублет дублетов,  $J = 6,3$  и 10,0 Гц); 3,78 (2H, триплет,  $J = 6,6$  Гц); 4,3-4,55 (1H, мультиплет); 6,95 (1H, дублет дублетов,  $J = 6,0$  и 8,6 Гц); 7,0-7,1 (2H, мультиплет); 7,15-7,35 (5H, мультиплет).

13(d) (2R, 4R)-4-Гидрокси-1-метил-2-(2-[6-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)пирролидингидрохлорид 1050 г (2R, 4R)-4-гидрокси-1-метил-2-(2-[6-метил-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)пирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (c)] растворяли в 10 мл этилацетата и затем к полученному раствору добавляли 0,77 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате. Затем удаляли растворитель путем выпаривания при пониженном давлении. К полученному твердому веществу добавляли 20 мл этилацетата и смеси давали постоять при комнатной температуре в течение примерно 10 минут. Кристаллы, выпавшие в осадок, собирали путем фильтрования и высушивали в вакууме, получив в результате 1024 мг (выход 88%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 114-115°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,0-2,1 (1H, мультиплет); 2,25-2,45 (1H, мультиплет); 2,27 (3H, мультиплет); 2,35 (1H, дублет дублетов,  $J = 5,7$  и 13,7 Гц); 2,45-2,65 (1H, мультиплет); 2,7-3,1 (5H, мультиплет); 2,90 (3H, синглет); 3,7-4,0 (3H, мультиплет); 4,0-4,2 (1H, мультиплет); 4,5-4,65 (1H, мультиплет); 6,9-7,1 (3H, мультиплет); 7,15-7,35 (5H, мультиплет).

ПРИМЕР 14 (2R, 4R) -4-Гидрокси-2-(2-[4-метокси-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)-1-метилпирролидингидрохлорид 14 (a) (2R, 4R) -1-Этоксикарбонил-4-гидрокси-2-(2-[4-метокси-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)пирролидин 1300 мг 4-метокси-2-(2-фенилэтил) фенола растворяли в 10 мл N,N-диметилацетамида, осуществляли взаимодействие полученного раствора с 610 мг трет-бутоксидка калия и 1000 мг (2S, 4R) -2-(2-хлорэтил) -1-этоксикарбонил-4-гидрокси-1-метилпирролидина и реакцию смесь экстрагировали так же, как описано в стадии (a) примера 2. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 1:2 и в результате получили 448 мг (выход 24%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,1-1,35 (3H, мультиплет); 1,7-2,1 (2H, мультиплет); 2,1-2,25 (1H, мультиплет); 2,25-2,6 (1H, мультиплет); 2,88 (4H, синглет); 3,44 (1H, дублет дублетов,  $J = 4,4$  и 11,9 Гц); 3,45-3,75 (1H, мультиплет); 3,73 (3H, синглет); 3,97 (2H, триплет,  $J = 6,1$  Гц); 4,05-4,3 (3H, мультиплет); 4,35-4,5 (1H, мультиплет); 6,65-6,85 (3H, мультиплет); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

14 (b) (2R, 4R)-4-Гидрокси-2-(2-[4-метокси-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)-1-метилпирролидин Осуществляли взаимодействие между 448 мг (2R,



4R)-1-этоксикарбонил-4-гидрокси-2-[2-[4-метокси-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил]пирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)], 10 мл тетрагидрофурана и 120 мг литийалюминийгидрида с последующей обработкой так, как описано в стадии (b) примера 1. Полученное при этом концентрированное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с объемным отношением 5:1 и в результате получили 144 мг (выход 37%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,6-1,8 (1H, мультиплет); 1,85-2,0 (2H, мультиплет); 2,1-2,3 (1H, мультиплет); 2,22 (1H, дублет дублетов,  $J=5,1$  и  $10,2$  Гц); 2,39 (3H, синглет); 2,6-2,8 (1H, мультиплет); 2,88 (4H, синглет); 3,48 (1H, дублет дублетов,  $J=6,3$  и  $10,2$  Гц); 3,74 (3H, синглет); 3,85-4,05 (2H, мультиплет); 4,35-4,5 (1H, мультиплет); 6,65-6,85 (3H, мультиплет); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

14 (c) (2R, 4R)-4-Гидрокси-2-[2-[4-метокси-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил]-1-метилпирролидингидрохлорид 144 г (2R, 4R)-4-гидрокси-2-[2-[4-метокси-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил]-1-метилпирролидина [полученного так, как описано выше стадии (b)] растворяли в 5 мл этилацетата и затем к полученному раствору добавляли 0,10 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате. Затем удаляли растворитель путем выпаривания при пониженном давлении. Полученное маслянистое вещество растворяли в 1 мл метиленхлорида и к раствору добавляли диэтиловый эфир до помутнения раствора. Затем мутной смеси давали постоять при комнатной температуре в течение примерно 10 минут. Кристаллы, выпавшие в осадок, собирали путем фильтрования и высушивали в вакууме, получив в результате 137 мг (выход 86%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 63-65°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,05-2,2 (1H, мультиплет); 2,30 (1H, дублет дублетов,  $J=5,8$  и  $13,9$  Гц); 2,35-2,65 (2H, мультиплет); 2,8-3,0 (1H, мультиплет); 2,85 (3H, синглет); 2,87 (4H, синглет); 3,74 (3H, синглет); 3,7-4,2 (4H, мультиплет); 4,55-4,65 (1H, мультиплет); 6,65-6,85 (2H, мультиплет); 6,72 (1H, синглет); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

ПРИМЕР 15 (2R, 4R)-4-Гидрокси-2-[2-[5-метокси-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил]-1-метилпирролидингидрохлорид 15 (a) (2R, 4R)-1-Диметилкарбамоилокси-2-[5-метокси-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил]-1-октилоксикарбонилпирролидин 670 мг 5-метокси-2-(2-фенилэтил) фенола (полученного так, как описано в получении 1) растворяли в 10 мл N,N-диметилацетамида, осуществляли взаимодействие полученного раствора с 360 мг трет-бутоксидом калия и 1000 мг (2S, 4R)-2-(2-хлорэтил)-4-диметилкарбамоилокси-1-октилоксикарбонилпирролидина и реакционную смесь экстрагировали так же, как описано в стадии (a) примера 2. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 1:1 и в результате получили 1500 мг (выход 99%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 0,8-0,95 (3H, мультиплет); 1,15-1,45 (10H, мультиплет); 1,5-1,75 (2H, мультиплет); 1,75-2,15 (2H, мультиплет); 2,25-2,8 (2H, мультиплет); 2,7-3,0 (4H, мультиплет); 2,83 (6H, синглет); 3,5-3,9 (1H, мультиплет); 3,53 (1H, дублет дублетов,  $J=4,3$  и  $12,6$  Гц); 3,78 (3H, синглет); 3,9-4,3 (5H, мультиплет); 5,1-5,25 (1H, мультиплет); 6,35-6,5 (2H, мультиплет); 6,98 (1H, дублет,  $J=8,1$  Гц); 7,1-7,3 (5H, мультиплет).

15(b) (2R, 4R)-4-Гидрокси-2-[2-[5-метокси-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил]-1-метилпирролидин Осуществляли взаимодействие между 1500 мг (2R, 4R)-4-диметилкарбамоилокси-2-[2-[5-метокси-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил]-1-октилоксикарбонилпирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)], 25 мл тетрагидрофурана и 310 мг литийалюминийгидрида с последующей обработкой так, как описано в стадии (b) примера 1. Полученное при этом концентрированное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с объемным отношением 5:1 и в результате получили 385 мг (выход 41%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,6-1,8 (1H, мультиплет); 1,8-2,0 (2H, мультиплет); 2,15-2,3 (1H, мультиплет); 2,20 (1H, дублет дублетов,  $J=5,5$  и  $10,1$  Гц); 2,38 (3H, синглет); 2,6-2,75 (1H, мультиплет); 2,84 (4H, синглет); 3,46 (1H, дублет дублетов,  $J=6,4$  и  $10,1$  Гц); 3,79 (3H, синглет); 3,9-4,1 (2H, мультиплет); 4,35-4,5 (1H, мультиплет); 6,35-6,5 (2H, мультиплет); 7,00 (1H, дублет,  $J=8,0$  Гц); 7,05-7,35 (5H, мультиплет).

15 (c) (2R, 4R)-4-Гидрокси-2-[2-[5-метокси-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил]-1-метилпирролидингидрохлорид 385 г (2R, 4R)-4-гидрокси-2-[2-[5-метокси-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил]-1-метилпирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (b)] растворяли в 5 мл диоксана и затем к полученному раствору добавляли 0,27 мл 4 н. раствора хлороводорода в



диоксане. Затем удаляли растворитель путем выпаривания при пониженном давлении. Полученное маслянистое вещество растворяли в 10 мл этилацетата и раствору давали постоять при комнатной температуре в течение примерно 10 минут. Кристаллы, выпавшие в осадок, собирали путем фильтрования и высушивали в вакууме, получив в результате 385 мг (выход 91%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 108-110 С.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,0-2,2 (1H, мультиплет); 2,3-2,65 (2H, мультиплет); 2,31 (1H, дублет дублетов,  $J=5,9$  и  $13,8$  Гц); 2,83 (4H, синглет); 2,84 (3H, синглет); 2,96 (1H, дублет,  $J=12,3$  Гц); 3,75-3,9 (1H, мультиплет); 3,79 (3H, синглет); 3,9-4,2 (3H, мультиплет); 4,55-4,65 (1H, мультиплет); 6,4-6,5 (2H, мультиплет); 7,01 (1H, дублет,  $J=7,9$  Гц); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

**ПРИМЕР 16** (2R, 4R)-4-Гидрокси-2-(2-[6-метокси-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)-1-метилпирролидингидрохлорид 16 (a) (2R, 4R)-1-Диметилкарбамоилокси-2-(2-[6-метокси-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)-1-октилоксикарбонилпирролидин 670 мг 6-метокси-2-(2-фенилэтил) фенола растворяли в 10 мл N,N-диметилацетамида, осуществляли взаимодействие полученного раствора с 360 мг трет-бутоксид калия и 1000 мг (2S, 4R)-2-(2-хлорэтил)-4-диметилкарбамоилокси-1-октилоксикарбонилпирролидина и реакционную смесь экстрагировали так же, как описано в стадии (a) примера 2. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 1:1 и в результате получили 1500 мг (выход 99%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 0,8-0,95 (3H, мультиплет); 1,15-1,45 (10H, мультиплет); 1,5-1,7 (2H, мультиплет); 1,75- 2,05 (1H, мультиплет); 2,05-2,2 (1H, мультиплет); 2,25-2,6 (2H, мультиплет); 2,75-3,0 (4H, мультиплет); 2,90 (6H, синглет); 3,5- 3,9 (1H, мультиплет); 3,55 (1H, дублет дублетов,  $J=4,3$  и  $12,6$  Гц); 3,83 (3H, синглет); 3,9-4,3 (5H, мультиплет); 5,1-5,25 (1H, мультиплет); 6,7-6,8 (2H, мультиплет); 6,96 (1H, триплет,  $J=7,9$  Гц); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

**16 (b)** (2R, 4R)-4-Гидрокси-2-(2-[6-метокси-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)-1-метилпирролидин Осуществляли взаимодействие между 1500 мг (2R, 4R)-4-диметилкарбамоилокси-2-(2-[6-метокси-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)-1-октилоксикарбонилпирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)], 25 мл тетрагидрофурана и 300 мг литийалюминийгидрида с последующей обработкой так, как описано в стадии (b) примера 1. Полученное при этом концентрированное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с объемным отношением 5:1 и в результате получили 552 мг (выход 59%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,55-1,75 (2H, мультиплет); 1,8-2,0 (2H, мультиплет); 2,15-2,4 (1H, мультиплет); 2,18 (1H, дублет дублетов,  $J=5,4$  и  $10,1$  Гц); 2,37 (3H, синглет); 2,6-2,75 (1H, мультиплет); 2,8-3,0 (4H, мультиплет); 3,45 (1H, дублет дублетов,  $J=6,4$  и  $10,1$  Гц); 3,84 (3H, синглет); 3,85-4,05 (2H, мультиплет); 4,3-4,45 (1H, мультиплет); 6,7-6,85 (2H, мультиплет); 6,97 (1H, триплет,  $J=7,8$  Гц); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

**16 (c)** (2R, 4R)-4-Гидрокси-2-(2-[6-метокси-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)-1-метилпирролидингидрохлорид 552 г (2R, 4R)-4-гидрокси-2-(2-[6-метокси-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)-1-метилпирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (b)] растворяли в 10 мл этилацетата и затем к полученному раствору добавляли 0,39 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате. Затем удаляли растворитель путем выпаривания при пониженном давлении. Полученное маслянистое вещество растворяли в 10 мл этилацетата и раствору давали постоять при комнатной температуре в течение примерно 10 минут. Кристаллы, выпавшие в осадок, собирали путем фильтрования и высушивали в вакууме, получив в результате 424 мг (выход 70%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 70-72°C Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,05-2,2 (1H, мультиплет); 2,2-2,6 (2H, мультиплет); 2,44 (1H, дублет дублетов,  $J=5,7$  и  $13,9$  Гц); 2,8-3,1 (1H, мультиплет); 2,89 (4H, синглет); 2,93 (3H, синглет); 3,75-3,9 (1H, мультиплет); 3,84 (3H, синглет); 3,9- 4,2 (3H, мультиплет); 4,55-4, 65 (1H, мультиплет); 6,75-6,85 (2H, мультиплет); 7,01 (1H, триплет,  $J=7,9$  Гц); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

**ПРИМЕР 17** (2R, 4R)-2-(2-[5-Хлор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)-4-гидрокси-1-метилпирролидингидрохлорид 17 (a) (2R, 4R)-2-(2-[5-Хлор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)-4-диметилкарбамоилокси-1- октилоксикарбонилпирролидин 680 мг 5-хлор-2-(2-фенилэтил)фенола (полученного так, как описано в получении 9) растворяли в 10 мл N,N-диметилацетамида, осуществляли взаимодействие полученного раствора с 360 мг трет-бутоксид калия и 1000 мг (2S, 4R)-2-(2-хлорэтил)-4- диметилкарбамоилокси-1-октилоксикарбонилпирролидина и реакционную смесь экстрагировали так же, как описано в стадии (a) примера 2. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в

качестве элюента. смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 1:1 и в результате получили 1,38 г (выход 91%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 0,8-1,0 (3H, мультиплет); 1,15-1,45 (10H, мультиплет); 1,45- 1,7 (2H, мультиплет); 1,75-2,15 (2H, мультиплет); 2,25-2,7 (2H, мультиплет); 2,7-3,0 (4H, мультиплет); 2,85 (3H, синглет); 2,87 (3H, синглет); 3,53 (1H, дублет дублетов, J= 4,1 и 12,6 Гц); 3,6-3,9 (1H, мультиплет); 3,9-4,3 (5H, мультиплет); 5,1-5,3 (1H, мультиплет); 6,7-6,9 (2H, мультиплет); 6,97 (1H, дублет, J=7,9 Гц); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

17(b) (2R, 4R)-2-(2-[5-Хлор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)-4-гидрокси-1-метилпирролидин Осуществляли взаимодействие между 1380 мг (2R, 4R)-2-(2-[5-хлор-2-(2-фенилэтил) фенокси] этил)-4- диметилкарбамоилокси-1-октилоксикарбонилпирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)], 20 мл тетрагидрофурана и 450 мг литийалюминийгидрида с последующей обработкой так, как описано в стадии (b) примера 1. Полученное при этом концентрированное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с объемным отношением 5:1 и в результате получили 256 мг (выход 30%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1,6-1,8 (1H, мультиплет); 1,8-2,05 (2H, мультиплет); 2,1-2,3 (1H, мультиплет); 2,22 (1H, дублет дублетов, J=5,4 и 10,1 Гц); 2,39 (3H, синглет); 2,6- 2,75 (1H, мультиплет); 2,8-2,95 (4H, мультиплет); 3,48 (1H, дублет дублетов, J=6,3 и 10,1 Гц); 3,9-4,1 (2H, мультиплет); 4,35-4,5 (1H, мультиплет); 6,75-6,9 (2H, мультиплет); 6,99 (1H, дублет, J=7,8 Гц); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

17 (c) (2R, 4R)-2-(2-[5-Хлор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)-4-гидрокси-1-метилпирролидингидрохлорид 256 мг (2R, 4R)-2-(2-[5-хлор-2-(2- фенилэтил)фенокси]этил)-4-гидрокси-1-метилпирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (b)] растворяли в 5 мл этилацетата и затем к полученному раствору добавляли 0,18 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате. Затем удаляли растворитель путем выпаривания при пониженном давлении. Полученное маслянистое вещество растворяли в 10 мл этилацетата и раствору давали постоять при комнатной температуре. Кристаллы, выпавшие в осадок, собирали путем фильтрования и высушивали в вакууме, получив в результате 183 мг (выход 65%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 99-102°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 2,05-2,25 (1H, мультиплет); 2,31 (1H, дублет дублетов, J=5,9 и 13,8 Гц); 2,35-2,65 (2H, мультиплет); 2,8-3,0 (5H, мультиплет); 2,86 (3H, синглет); 3,7-3,9 (1H, мультиплет); 3,9-4,25 (3H, мультиплет); 4,55-4,7 (1H, мультиплет); 6,82 (1H, дублет, J= 1,9 Гц); 6,85-7,0 (1H, мультиплет); 7,02 (1H, дублет, J=8,0 Гц); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

ПРИМЕР 18 (2R, 4R)-2-(2-[6-Фтор-2-(2-фенилэтил) фенокси]этил)-4-гидрокси-1-метилпирролидингидрохлорид 18 (a) (2R, 4R)-4-Диметилкарбамоилокси-2-(2-[6-фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)-1-октилоксикарбонилпирролидин 520 мг 6-фтор-2-(2-фенилэтил) фенола (полученного так, как описано в получении 10) растворяли в 10 мл N, N-диметилацетамида, осуществляли взаимодействие полученного раствора с 300 мг трет-бутоксидка калия и 820 мг (2S, 4R)-2-(2-хлорэтил)-4- диметилкарбамоилокси-1-октилоксикарбонилпирролидина и реакцию смесь экстрагировали так же, как описано в стадии (a) примера 2. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 2:1 и в результате получили 984 мг (выход 81%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 0,8-0,95 (3H, мультиплет); 1,15-1,45 (10H, мультиплет); 1,55-1,7 (2H, мультиплет); 1,7-2,0 (1H, мультиплет); 2,0-2,15 (1H, мультиплет); 2,25-2,6 (2H, мультиплет); 2,75- 3,0 (4H, мультиплет); 2,89 (6H, синглет); 3,54 (1H, дублет дублетов, J=4,3 и 12,5 Гц); 3,6-3,9 (1H, мультиплет); 3,95-4,25 (5H, мультиплет); 5,1- 5,3 (1H, мультиплет); 6,8-7,0 (3H, мультиплет); 7,1-7,3 (5H, мультиплет).

18 (b) (2R, 4R)-2-(2-[6-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил)-4-гидрокси-1-метилпирролидин Осуществляли взаимодействие между 984 мг (2R, 4R)-4- диметилкарбамоилокси-2-(2-[6-фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси] этил)-1-октилоксикарбонилпирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)], 20 мл тетрагидрофурана и 200 мг литийалюминийгидрида с последующей обработкой так, как описано в стадии (b) примера 1. Полученное при этом концентрированное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с объемным отношением 5:1 и в результате получили 319 мг (выход 53%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1,55-1,75 (1H, мультиплет); 1,8-2,0 (2H, мультиплет); 2,15-2,35 (1H, мультиплет); 2,19 (1H, дублет дублетов, J=5,4 и 10,1 Гц); 2,37 (3H, синглет); 2,6- 2,75 (1H, мультиплет); 2,8-3,0 (4H, мультиплет); 3,45 (1H, дублет дублетов,

$J=6,3$  и  $10,1$  Гц); 3,95-4,15 (2H, мультиплет); 4,35-4,45 (1H, мультиплет); 6,85-7,0 (3H, мультиплет); 7,15-7,35 (5H, мультиплет).

18 (c) (2R, 4R)-2-[2-[6-Фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидингидрохлорид 319 мг (2R, 4R)-2-[2-[6-фтор-2-(2-фенилэтил)фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (b)] растворяли в 10 мл этилацетата и затем к полученному раствору добавляли 0,23 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате. Затем удаляли растворитель путем выпаривания при пониженном давлении. Полученное маслянистое вещество растворяли в этилацетате и раствору давали постоять при комнатной температуре. Кристаллы, выпавшие в осадок, собирали путем фильтрования и высушивали в вакууме, получив в результате 320 мг (выход 91%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 136-138°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,0-2,2 (1H, мультиплет); 2,2-2,6 (3H, мультиплет); 2,8-3,1 (5H, мультиплет); 2,92 (3H, синглет); 3,8-4,25 (4H, мультиплет); 4,55-4,7 (1H, мультиплет); 6,85-7,05 (3H, мультиплет); 7,1-7,4 (5H, мультиплет).

ПРИМЕР 19 (2R, 4R) -2-[2-[4-Фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)этил]-фенокси]этил]-4-лауроилокси-1-метилпирролидингидрохлорид 19 (a) (2R, 4R)-2-[2-[4-фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)этил]-фенокси]этил]-4-лауроилокси-1-метилпирролидин 513 мг (2R, 4R)-2-[2-[4-фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)этил]фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидина [полученного так, как описано в стадии (b) примера 4] растворяли в 10 мл пиридина и затем к полученному раствору добавляли 652 мг лауринового ангидрида и 48 мг 4-диметиламинопиридина с перемешиванием при комнатной температуре. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем при 40°C в течение 1 часа. По окончании этого времени добавляли примерно 100 мл этилацетата и реакционную смесь промывали два раза 1 н. хлороводородной кислотой и затем один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия в указанном порядке. Этилацетатный слой сушили над безводным сульфатом магния и затем концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с объемным отношением 5: 1 и в результате получили 684 мг (выход 91%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д.: 0,88 (3H, триплет,  $J=6,6$  Гц); 1,15-1,4 (16H, мультиплет); 1,45-1,85 (3H, мультиплет); 1,85-2,1 (2H, мультиплет); 2,15-2,3 (2H, мультиплет); 2,22 (2H, триплет,  $J=7,6$  Гц); 2,38 (3H, синглет); 2,55-2,7 (1H, мультиплет); 2,7-3,0 (4H, мультиплет); 3,60 (1H, дублет дублетов,  $J=6,6$  и  $10,7$  Гц); 3,83 (3H, синглет); 3,85-4,05 (2H, мультиплет); 5,05-5,2 (1H, мультиплет); 6,6-7,05 (6H, мультиплет).

19(b) (2R, 4R)-2-[2-[4-Фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)этил]фенокси]этил]-4-лауроилокси-1-метилпирролидингидрохлорид 684 мг (2R, 4R)-2-[2-[4-фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)этил]фенокси]этил]-4-лауроилокси-1-метилпирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)] растворяли в 10 мл диоксана и к полученному раствору добавляли 0,45 мл 4 н. раствора хлороводорода в диоксане. Затем раствор концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. К остатку добавляли гексан и выпавшие в осадок кристаллы собирали путем фильтрования и высушивали в вакууме, получив в результате 485 мг (выход 67%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 49-53°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д.: 0,88 (3H, триплет,  $J=6,6$  Гц); 1,1-1,4 (16H, мультиплет); 1,4-1,7 (2H, мультиплет); 2,21 (2H, триплет,  $J=7,6$  Гц); 2,3-2,5 (2H, мультиплет); 2,5-2,7 (2H, мультиплет); 2,75-3,0 (5H, мультиплет); 2,86 (3H, синглет); 3,45-3,7 (1H, мультиплет); 3,83 (3H, синглет); 3,9-4,05 (1H, мультиплет); 4,1-4,25 (1H, мультиплет); 4,25-4,45 (1H, мультиплет); 5,3-5,4 (1H, мультиплет); 6,55-7,05 (6H, мультиплет).

ПРИМЕР 20 (2R, 4R)-2-[2-[4-Фтор-2-[2-(3-метоксифенил)этил]фенокси]этил]-4-лауроилокси-1-метилпирролидингидрохлорид 20 (a) (2R, 4R)-2-[2-[4-Фтор-2-[2-(3-метоксифенил)этил]фенокси]этил]-4-лауроилокси-1-метилпирролидин Осуществляли взаимодействие между 1,13 г (2R, 4R)-2-[2-[4-фтор-2-[2-(3-метоксифенил)этил]фенокси]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидина [полученного так, как описано в стадии (b) примера 1], 1,50 г лауринового ангидрида и 0,11 г 4-диметиламинопиридина в 20 мл пиридина и реакционную смесь экстрагировали так же, как описано в стадии (a) примера 2. Полученное маслянистое вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с объемным отношением 5: 1 и в результате получили 1,34 г (выход 80%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.



Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 0,88 (3H, триплет, J= 6,6 Гц); 1,15-1,4 (16H, мультиплет); 1,45-1,8 (3H, мультиплет); 1,85-2,1 (2H, мультиплет); 2,15-2,3 (2H, мультиплет); 2,21 (2H, триплет, J= 7,6 Гц); 2,39 (3H, синглет); 2,6-2,75 (1H, мультиплет); 2,75-3,0 (4H, мультиплет); 3,62 (1H, дублет дублетов, J=6,6 и 10,8 Гц); 3,78 (3H, синглет); 3,85-4,1 (2H, мультиплет); 5,05-5,2 (1H, мультиплет); 6,7-6,9 (6H, мультиплет); 7,15-7,25 (1H, мультиплет).

20(b) (2R, 4R)-2-[2-(4-Фтор-2-[2-(3-метоксифенил)этил]фенокси)этил]-4-лауроилокси-1-метилпирролидингидрохлорид 1,34 г (2R, 4R)-2-[2-(4-фтор-2-[2-(3-метоксифенил)этил]фенокси)этил]-4-лауроилокси-1-метилпирролидина [полученного так, как в описанной выше стадии (a)] растворяли в 15 мл диоксана и к полученному раствору добавляли 0,90 мл 4 н. раствора хлороводорода в диоксане. Затем раствор концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем декантации три раза с гексаном и полученное маслянистое вещество высушивали в вакууме, получив в результате 1,39 г (выход 97%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Спектр инфракрасного излучения (пленка)  $\nu_{\text{max}}$  см<sup>-1</sup>: 1739, 1601, 1584, 1499, 1468, 1456, 1258, 1216, 1156.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 0,88 (3H, триплет, J= 6,6 Гц); 1,1-1,4 (16H, мультиплет); 1,4-1,8 (2H, мультиплет); 2,15 (2H, триплет, J= 7,5 Гц); 2,25-2,5 (2H, мультиплет); 2,5-2,7 (2H, мультиплет); 2,75-3,0 (5H, мультиплет); 2,86 (3H, синглет); 3,6-3,85 (1H, мультиплет); 3,78 (3H, синглет); 3,85-4,05 (1H, мультиплет); 4,1-4,3 (1H, мультиплет); 4,35 (1H, дублет дублетов, J= 5,7 и 13,6 Гц); 5,3-5,4 (1H, мультиплет); 6,55-7,0 (6H, мультиплет); 7,21 (1H, триплет, J=7,8 Гц).

ПОЛУЧЕНИЕ 1 5-Метокси-2- (2-фенилэтил)фенол 3,0 г 2-гидрокси-4-метоксибензальдегида растворяли в 30 мл ацетонитрила и к полученному раствору добавляли 9,2 г бензилтрифенилфосфонийхлорида. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 минут и затем добавляли 3,53 мл 1,8-диазабицикло [5.4.0]-7-ундецена (ДБУ). Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. По окончании этого времени удаляли растворитель путем выпаривания при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат и воду. Этилацетатный слой отделяли и концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. Затем остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 2:1 и в результате получили 4,37 г твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в 50 мл этанола и затем к полученному раствору добавляли 0,5 г 5%-ной (масса/масса) палладиевой черни. Реакционную смесь перемешивали под водородом при атмосферном давлении и при 60°C в течение 2 часов. По окончании этого времени удаляли путем фильтрования катализатор. Фильтрат концентрировали выпариванием при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 3:1 и в результате получили 1,60 г (выход 36%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 2,75-2,95 (4H, мультиплет); 3,74 (3H, синглет); 4,87 (1H, синглет); 6,33 (1H, дублет, J= 2,5 Гц); 6,42 (1H, дублет дублетов, J=2,5 и 8,3 Гц); 6,97 (1H, дублет, J= 8,3 Гц); 7,15-7,35 (5H, мультиплет).

ПОЛУЧЕНИЕ 2 4-Бром-2- (2-фенилэтил) фенол 6,0 г 2-гидрокси-5-броибензальдегида растворяли в 70 мл ацетонитрила и к полученному раствору добавляли 13,9 г бензилтрифенилфосфонийхлорида. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 минут и затем добавляли 5,3 мл ДБУ. Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. По окончании этого времени удаляли растворитель путем выпаривания при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат и воду. Этилацетатный слой отделяли и концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. Затем остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 2:1 и в результате получили 7,44 г твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в 150 мл этанола и затем к полученному раствору добавляли 0,8 г хлорида трис(трифенилфосфин)родия(I). Реакционную смесь перемешивали под водородом при атмосферном давлении и при 50°C в течение 24 часов. Затем к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидросульфита натрия и смесь перемешивали в течение примерно 10 минут. Полученные нерастворимые вещества отфильтровывали, использовав Целит (товарный знак) в качестве вспомогательного фильтровального вещества. Фильтрат концентрировали выпариванием при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 3:1 и в результате получили 7,13 г (выход 86%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 2,75-3,0 (4H, мультиплет); 5,13 (1H, синглет); 6,61 (1H, дублет, J=8,5 Гц); 7,1-7,35 (7H, мультиплет).

ПОЛУЧЕНИЕ 3 4-Фтор-2- (2-фенилэтил) фенол<sub>44</sub> Осуществляли взаимодействие между 0,91 г

бензальдегида, 4,00 г 5-фтор-2-метоксиметоксибензилтрифенилфосфонийхлорида (полученного так, как описано в получении 8) и 1,28 мл ДБУ в 40 мл ацетонитрила, после чего смесь обрабатывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с отношением 10:1 так же, как описано в получении 2, что дало 2,04 г маслянистого вещества. 2,03 г этого маслянистого вещества растворяли в 12 мл смеси (1:2 по объему) бензола и этанола и к полученному раствору добавляли 0,30 г хлорида трис(трифенилфосфин) родия (I). Полученную смесь перемешивали под водородом при атмосферном давлении и при 60°C в течение 8 часов. По окончании этого времени реакционный раствор фильтровали через Целит (товарный знак). Фильтрат концентрировали выпариванием при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с отношением 10:1. Затем очищенное вещество растворяли в 10 мл этилацетата и к полученному раствору добавляли при охлаждении льдом 10 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате. Полученной смеси давали постоять при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего ее концентрировали выпариванием при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с отношением 5:1, получив в результате 1,45 г (выход 79%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,8-3,0 (4H, мультиплет); 4,43 (1H, синглет); 6,6-6,9 (3H, мультиплет); 7,15-7,35 (5H, мультиплет).

**ПОЛУЧЕНИЕ 4** 4-Фтор-2-[2-(3-метоксифенил) этил]фенол Осуществляли взаимодействие между 312 мг 2-гидрокси-5-фторбензальдегида, 1110 мг 3-метоксибензилтрифенилфосфонийхлорида и 0,37 мл ДБУ в 20 мл ацетонитрила, после чего смесь обрабатывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с отношением 2:1 так же, как описано в получении 2, что дало 526 мг твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в 12 мл смеси (1:2 по объему) бензола и этанола и к полученному раствору добавляли 52 мг хлорида трис(трифенилфосфин)родия(I). Полученную смесь перемешивали под водородом при атмосферном давлении и при комнатной температуре в течение 7 часов. Добавляли к реакционной смеси насыщенный водный раствор гидросульфита натрия и затем смесь перемешивали примерно 10 минут. Полученные нерастворимые вещества отфильтровывали, используя Целит (товарный знак) в качестве фильтровального вещества. Фильтрат концентрировали выпариванием при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 2: 1 и в результате получили 404 мг (выход 75%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,88 (4H, синглет); 3,78 (3H, синглет); 4,52 (1H, синглет); 6,65-6,85 (6H, мультиплет); 7,21 (1H, триплет,  $J=7,5$  Гц).

**ПОЛУЧЕНИЕ 5** 4-Фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил) этил]фенол 5 (a) Простой метоксиметиловый (4-фтор-2-2-(4-фтор-3-метоксифенил) этил) фенилэфир Осуществляли взаимодействие между 547 мг 4-фтор-3-метоксибензальдегида, 1990 мг 5-фтор-2-метоксиметоксибензилтрифенилфосфонийхлорида (полученного так, как описано в получении 8) и 0,58 мл ДБУ в 30 мл ацетонитрила, после чего смесь обрабатывали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с отношением 4: 1 так же, как описано в получении 2, что дало 948 мг маслянистого вещества. 936 мг этого маслянистого вещества растворяли в 9 мл смеси (1:2 по объему) бензола и этанола и к полученному раствору добавляли 155 мг хлорида трис(трифенилфосфин)родия(I). Полученную смесь перемешивали под водородом при атмосферном давлении и при 60°C в течение 14 часов. Добавляли к реакционной смеси насыщенный водный раствор гидросульфита натрия и затем смесь перемешивали примерно 10 минут. Полученные нерастворимые вещества отфильтровывали, используя Целит (товарный знак) в качестве фильтровального вещества. Фильтрат концентрировали выпариванием при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 4:1 и в результате получили 785 мг (выход 73%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,75-3,0 (4H, мультиплет); 3,47 (3H, синглет); 3,84 (3H, синглет); 5,12 (2H, синглет); 6,65-6,75 (2H, мультиплет); 6,75-6,9 (2H, мультиплет); 6,9-7,1 (2H, мультиплет).

5 (b) 4-Фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил) этил]фенол 770 мг метоксиметилового (4-фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил) этил] фенил) эфира [полученного так, как в описанной выше стадии (a)] растворяли в 4 мл этилацетата и затем к полученному раствору добавляли при охлаждении льдом 4 мл 4 н. раствора хлористого водорода в этилацетате. Полученной смеси давали постоять при комнатной температуре в течение 2 часов. По истечении этого времени реакционную смесь концентрировали выпариванием при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 3: 2 и в результате получили 631 мг (выход 96%) указанного в заголовке

соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,87 (4H, синглет); 3,83 (3H, синглет), 4,60 (1H, синглет); 6,6-6,85 (5H, мультиплет); 6,98 (1H, дублет дублетов,  $J=8,5$  и  $11,3$  Гц).

**ПОЛУЧЕНИЕ 6** 4-Фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил]фенол 6 (a) Простой метоксиметиловый [4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)-этил]фенил] эфир Осуществляли взаимодействие между 950 мг 4-фторбензальдегида, 3860 мг 5-фтор-2-метоксиметоксибензилтрифенилфосфонийхлорида (полученного так, как описано в получении 8) и 1,26 мл ДБУ в 60 мл ацетонитрила, после чего смесь обрабатывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с отношением 9:1 так же, как описано в получении 2, что дало 2030 мг маслянистого вещества. 198% мг этого маслянистого вещества растворяли в 12 мл смеси (1:2 по объему) бензола и этанола и к полученному раствору добавляли 155 мг хлорида трис(трифенилфосфин)родия(I). Затем смесь перемешивали под водородом при атмосферном давлении и при 60°C в течение 20 часов. По окончании этого времени реакционный раствор фильтровали с использованием диатомовой земли. Фильтрат концентрировали выпариванием при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 9:1 и в результате получили 1816 мг (выход 87%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,75-3,0 (4H, мультиплет); 3,47 (3H, синглет); 5,11 (2H, синглет); 6,75-6,9 (2H, мультиплет); 6,9-7,2 (5H, мультиплет).

6 (b) 4-Фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил]фенол 1785 мг метоксиметилового [4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил]фенил] эфира [полученного так, как в описанной выше стадии (a)] растворяли в 8 мл этилацетата и затем к полученному раствору добавляли при охлаждении льдом 8 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате. Полученной смеси давали постоять при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего ее концентрировали выпариванием при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 4:1 и в результате получили 1483 мг (выход 99%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,75-3,0 (4H, мультиплет); 4,57 (1H, синглет); 6,6-6,85 (3H, мультиплет); 6,9-7,05 (2H, мультиплет); 7,05-7,2 (2H, мультиплет).

**ПОЛУЧЕНИЕ 7** 2-[2-(3,4-Дифторфенил)этил]-4-фторфенол Осуществляли взаимодействие между 610 мг 3,4-дифторбензальдегида, 2000 мг 5-фтор-2-метоксиметоксибензилтрифенилфосфонийхлорида и 0,64 мл ДБУ в 20 мл ацетонитрила, после чего смесь обрабатывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с отношением 15:1 так же, как описано в получении 2, что дало 1230 мг маслянистого вещества. Это маслянистое вещество растворяли в 10 мл этанола и к полученному раствору добавляли 300 мг хлорида трис(трифенилфосфин)родия (I). Затем полученную смесь перемешивали под водородом при атмосферном давлении и при 60°C в течение 14 часов. По окончании этого времени реакционный раствор фильтровали, используя Целит (товарный знак) в качестве фильтровального вещества. Фильтрат концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении и в течение некоторого времени позволяли ему адсорбироваться на колонке с силикагелем. Затем фильтрат медленно элюировали с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 4:1 и в результате получили элюат, содержащий указанное в заголовке соединение. Этот элюат концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении и высушивали в вакууме, получив в результате 1010 мг (выход 93%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,86 (4H, синглет); 4,60 (1H, синглет); 6,6-7,15 (6H, мультиплет).

**ПОЛУЧЕНИЕ 8** 5-Фтор-2-метоксиметоксибензилтрифенилфосфонийхлорид 8 (a) 5-фтор-2-гидроксибензиловый спирт К 50 мл тетрагидрофурана добавляли 1,98 г литийалюминийгидрида и к полученному раствору добавляли по каплям при комнатной температуре раствор 5,44 г 5-фторсалициловой кислоты в 50 мл тетрагидрофурана. Затем полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. По окончании этого времени смесь охлаждали и добавляли к ней декагидрат сульфата натрия для разложения избыточного гидрида. Отфильтровывали нерастворимые вещества. Фильтрат концентрировали выпариванием при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 2:1 и в результате получили 4,72 г (выход 95%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,69 (1H, триплет,  $J=3,2$  Гц); 4,82 (2H, дублет,  $J=3,2$  Гц); 6,7-7,0 (3H, мультиплет); 7,17 (1H, синглет).



8 (b) 5-Фтор-2-метоксиметоксибензиловый спирт 4,71 г 5-фтор-2-гидроксибензилового спирта [полученного так, как в описанной выше стадии (a)] растворяли в 100 мл N, N- диметилацетамида и затем к полученному раствору добавляли при охлаждении льдом 3,72 г трет-бутоксид калия. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 минут и затем добавляли при той же температуре 2,74 мл метоксиметилхлорида. Затем смеси давали постоять, пока она не вернулась к комнатной температуре, после чего ее перемешивали в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли 60 мл воды и 300 мл этилацетата. Этилацетатный слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. Концентрированное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 3:2 и в результате получили 4,25 г (выход 69%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 2,30 (1H, триплет, J= 6,2 Гц); 3,49 (3H, синглет); 4,67 (2H, дублет, J=6,2 Гц); 5,19 (2H, синглет); 6,85-7,0 (1H, мультиплет); 7,0-7,15 (2H, мультиплет).

8 (c) 5-Фтор-2-метоксиметоксибензилхлорид 4,15 г 5-фтор-2-метоксиметоксибензилового спирта [полученного так, как в описанной выше стадии (b)] растворяли в 70 мл тетрагидрофурана и к полученному раствору добавляли 6,86 г тетрахлорида углерода и 11,69 трифенилфосфина в указанном порядке. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов. По окончании указанного времени удаляли путем фильтрования нерастворимые вещества. Фильтрат концентрировали выпариванием при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 9: 1 и в результате получили 3,27 г (выход 71%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 3,50 (3H, синглет); 4,62 (2H, синглет); 5,21 (2H, синглет); 6,9-7,05 (1H, мультиплет); 7,05-7,2 (2H, мультиплет).

8 (d) 5-Фтор-2-метоксиметоксибензилтрифенилфосфонийхлорид 3,25 г 5-фтор-2-метоксиметоксибензилхлорида [полученного так, как в описанной выше стадии (c)] растворяли в 50 мл толуола и к полученному раствору добавляли 6,25 г трифенилфосфина. Затем полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. По окончании этого времени реакционный раствор охлаждали. Полученные кристаллы собирали путем фильтрования и высушивали в вакууме с получением 5,16 г (выход 70%) указанного в заголовке соединения. Отдельно концентрировали фильтрат путем выпаривания при пониженном давлении и выпавшие в осадок кристаллы собирали путем фильтрования с получением еще 0,75 г (общий выход 80%) указанного в заголовке соединения.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 3,18 (3H, синглет); 4,51 (2H, синглет); 5,60 (2H, дублет, J=14,6 Гц); 6,85-6,95 (2H, мультиплет); 7,05-7,15 (1H, мультиплет); 7,55-7,85 (15H, мультиплет).

ПОЛУЧЕНИЕ 9 5-Хлор-2- (2-фенилэтил) фенол Осуществляли взаимодействие между 1,10 г бензальдегида, 6,02 г 4-хлор-2-метоксибензилтрифенилфосфонийхлорида и 1,85 мл ДБУ в 20 мл ацетонитрила, после чего смесь обрабатывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с отношением 10:1 так же, как описано в получении 2, что дало 2,85 г маслянистого вещества. Это маслянистое вещество растворяли в 50 мл этанола и к полученному раствору добавляли 0,40 г хлорида трис(трифенилфосфин)родия(I). Полученную смесь перемешивали под водородом при атмосферном давлении и при 50°C в течение 14 часов. По окончании этого времени реакционный раствор фильтровали, используя Целит (товарный знак) в качестве фильтровального вещества. Фильтрат концентрировали выпариванием при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 5:1 и в результате получили промежуточное соединение. Это промежуточное соединение растворяли в 10 мл этилацетата и к полученному раствору добавляли при охлаждении льдом 10 мл 4 н. раствора хлороводорода в этилацетате. Затем реакционной смеси давали постоять при комнатной температуре в течение 1 часа. По окончании этого времени удаляли растворитель путем выпаривания при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 5: 1 и в результате получили 2,40 г (количественный выход) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 2,75-3,0 (4H, мультиплет); 6,7-6,9 (2H, мультиплет); 6,96 (1H, дублет, J=8,1 Гц); 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

ПОЛУЧЕНИЕ 10 6-Фтор-2- (2-фенилэтил)фенол Осуществляли взаимодействие между 3,00 г 3-фтор-2-

гидроксibenзальдегида, 9,99 г бензилтрифенилфосфонийхлорида и 3,83 мл ДБУ в 30 мл ацетонитрила, после чего смесь обрабатывали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с отношением 5:1 так же, как описано в получении 2, что дало 4,58 г бесцветного твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в 50 мл этанола и к полученному раствору добавляли 0,50 г хлорида трис(трифенилфосфин)родия(I). Полученную смесь перемешивали под водородом при атмосферном давлении и при 50°C в течение 48 часов. По окончании этого времени реакционный раствор фильтровали, используя Целит (товарный знак) в качестве вспомогательного фильтровального вещества. Фильтрат концентрировали выпариванием при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 5: 1, получив в результате 3,15 г (выход 68%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,8-3,05 (4H, мультиплет); 6,5-7,0 (3H, мультиплет) 7,1-7,35 (5H, мультиплет).

ПОЛУЧЕНИЕ 11 4 -Хлор- 2-метоксиметоксибензилтрифенилфосфонийхлорид 11 (a) 4-хлор-2-гидроксibenзиловый спирт 1,65 г литийалюминийгидрида суспендировали в 100 мл тетрагидрофурана и к полученной суспензии добавляли по каплям при перемешивании и охлаждении льдом 5,00 г 4-хлорсалициловой кислоты в 50 мл тетрагидрофурана. Затем полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. По окончании этого времени реакционную смесь охлаждали на льду и добавляли к ней декагидрат сульфата натрия для разложения избыточного гидрида. Отфильтровывали нерастворимые вещества и фильтрат концентрировали выпариванием при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 1:1 и в результате получили 4,00 г (выход 87%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, гексадеутерированный диметилсульфоксид)  $\delta$  4,43 (2H, синглет); 6,75-6,9 (2H, мультиплет); 7,28 (1H, дублет,  $J=8,0$  Гц).

11 (b) 4-Хлор-2-метоксиметоксибензиловый спирт 4,00 г 4-хлор-2-гидроксibenзилового спирта [полученного так, как в описанной выше стадии (a)] растворяли в 80 мл N,N- диметилацетамида и затем к полученному раствору добавляли при охлаждении льдом 2,83 г трет-бутоксидка калия и смесь перемешивали в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли при охлаждении льдом 2,09 мл метоксиметилхлорида и затем смеси давали постоять при комнатной температуре в течение 1 часа. По окончании этого времени добавляли 60 мл воды и 300 мл этилацетата и этилацетатный слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем сушили над безводным сульфатом магния. Затем его концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 2:1 и в результате получили 4,69 г (выход 92%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 3,48 (3H, синглет); 4,65 (2H, синглет); 5,20 (2H, синглет); 6,98 (1H, дублет дублетов,  $J=1,9$  и 8,2 Гц); 7,12 (1H, дублет,  $J=1,9$  Гц); 7,24 (1H, дублет,  $J=8,2$  Гц).

11 (c) 4-Хлор-2-метоксиметоксибензилхлорид 4,69 г 4-хлор-2-метоксиметоксибензилового спирта [полученного так, как в описанной выше стадии (b)] растворяли в 80 мл тетрагидрофурана и к полученному раствору добавляли 7,11 г тетрахлорида углерода и 12, 14 трифенилфосфина. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 часов. По окончании указанного времени удаляли путем фильтрования нерастворимые вещества и фильтрат концентрировали выпариванием при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата с объемным отношением 10:1 и в результате получили 3,38 г (выход 66%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 3,50 (3H, синглет); 4,61 (2H, синглет); 5,24 (2H, синглет); 6,98 (1H, дублет дублетов,  $J=2,0$  и 8,2 Гц); 7,14 (1H, дублет,  $J=2,0$  Гц); 7,26 (1H, дублет,  $J=8,2$  Гц).

11 (d) 4-Хлор-2-метоксиметоксибензилтрифенилфосфонийхлорид 3,38 г 4-хлор-2-метоксиметоксибензилхлорида [полученного так, как в описанной выше стадии (c)] растворяли в 50 мл толуола и к полученному раствору добавляли 6,02 г трифенилфосфина. Затем полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15,5 часов. По окончании этого времени реакционную смесь охлаждали на льду и выпавшие в осадок кристаллы собирали путем фильтрования и высушивали в вакууме с получением 6,02 г (выход 82%) указанного в заголовке соединения.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 3,19 (3H, синглет); 4,52 (2H, синглет); 5,58 (2H, дублет,  $J=14,3$  Гц); 6,8-6,9 (1H, мультиплет); 9,9-6,95 (1H, мультиплет); 7,39 (1H, дублет дублетов,  $J=3,0$  и  $8,2$  Гц); 7,6-7,9 (15H, мультиплет).

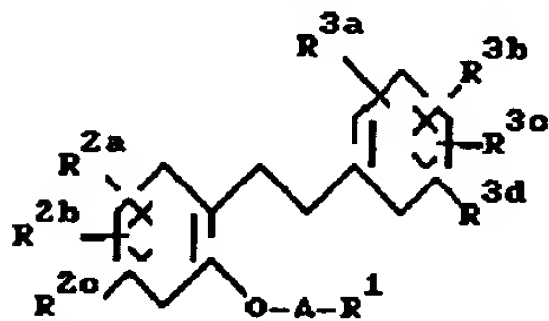
ПРИМЕР СОСТАВА 1 Капсулы Были использованы следующие компоненты: Соединение примера 4 - 20,0 мг Лактоза - 158,7 Кукурузный крахмал - 70,0 Стеарат магния - 1,3 Всего - 250 мг Порошки указанных выше веществ смешивали и смешанный порошок просеивали через сито с отверстиями 60 меш (по Тейлору) Затем просеянный порошок загружали в 250 мг желатиновую капсулу N 3 и получили капсулированную лекарственную форму.

ПРИМЕР СОСТАВА 2 Таблетки Были использованы следующие компоненты: Соединение примера 4 - 20,0 мг Лактоза - 154,0 Кукурузный крахмал - 25,0 Стеарат магния - 1,0 Всего - 200 мг Порошки указанных выше веществ смешивали. Смешанный порошок прессовали в таблеточной машине и получили таблетку массой 200 мг. При необходимости таблетку можно покрыть сахаром.



## Claims [Формула изобретения]:

1. Производные диарилалканов, содержащие алициклическую группу, формулы (I):  
 где  $R^1$  представляет насыщенную гетероциклическую группу,



присоединенную к связи или группе, представленной символом А, через кольцевой углеродный атом, причем указанная насыщенная гетероциклическая группа имеет 5 кольцевых атомов, из которых один является гетероатомом азота, и является замещенной по меньшей мере по одному углеродному атому, по меньшей мере одним из заместителей  $\alpha$ , определенных ниже, или является необязательно замещенной по атому азота, по меньшей мере одним из заместителей  $\beta$ , определенных ниже;  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  одинаковы или отличаются друг от друга и каждый представляет атом водорода, метильную группу, метоксигруппу, атом фтора, атом хлора, атом брома, причем по меньшей мере один из радикалом  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{2c}$  представляет группу или атом, отличную(ый) от водорода;  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  и  $R^{3d}$  одинаковы или отличаются друг от друга и каждый представляет атом водорода, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 6 углеродных атомов, или атом галогена; А представляет алкиленовую группу, имеющую от 1 до 6 углеродных атомов, причем указанные заместители  $\alpha$  выбраны из гидроксигрупп и алканоилоксигрупп, имеющих от 1 до 20 углеродных атомов, а указанные заместители  $\beta$  выбраны из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 углеродных атомов, и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

2. Соединение по п.1, где  $R^1$  представляет пирролидинильную группу, которая является замещенной по углеродному атому, по меньшей мере одним из заместителей  $\alpha^1$  и необязательно замещенной по атому азота по меньшей мере одним из заместителей  $\beta^1$ , где указанные заместители  $\alpha^1$  выбраны из гидроксигрупп и алканоилоксигрупп, имеющих от 1 до 20 углеродных атомов, и указанные заместители  $\beta^1$  выбраны из алкильных групп, имеющих от 1 до 4 углеродных атомов.
3. Соединение по п.1, где  $R^1$  представляет пирролидинильную группу, которая является замещенной по углеродному атому по меньшей мере одним из заместителей  $\alpha^3$  и необязательно замещенной по атому азота по крайней мере, одним из заместителей  $\beta^3$ , где указанные заместители  $\alpha^3$  выбраны из гидроксигрупп и лауроилоксигрупп; указанный заместитель  $\beta^3$  представляет собой метильную группу.
4. Соединение по п.1, где  $R^1$  представляет 4-гидрокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-лауроилокси-2-пирролидинильную или 1-метил-4-гидрокси-2-пирролидинильную группу.
5. Соединение по п.1, где  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  одинаковые или отличающиеся друг от друга и представляют каждый атом водорода, метильную группу, метоксигруппу, атом фтора, атом хлора, атом брома и  $R^{2c}$  представляет атом водорода.
6. Соединение по п.1, где  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$ , одинаковые или отличающиеся друг от друга и представляют каждый атом водорода, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов или атом галогена и  $R^{3d}$  представляет атом водорода.
7. Соединение по п.1, где  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  одинаковые или отличающиеся друг от друга и представляют каждый атом водорода, метоксигруппу, атом фтора и  $R^{3c}$  и  $R^{3d}$  оба представляют атомы водорода.
8. Соединение по п.1, где А представляет алкиленовую группу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов.
9. Соединение по п.1, где А представляет этиленовую группу.
10. Соединение по п.1, где  $R^1$  - такой, как определено в любом из пп. 2,3,4;  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{2c}$  - такие, как определены в п.5, а  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  и  $R^{3d}$  такие, как определены в любом из пп.6 и 7, и А - такой, как определен в любом из пп.8 и 9.
11. Соединение по п.1, где  $R^1$  представляет пирролидинильную группу, которая является замещенной по углеродному атому по меньшей мере одним из заместителей  $\alpha^1$  и необязательно замещенной по атому азота по меньшей мере одним из заместителей  $\beta^1$ , определенных ниже, где указанные заместители  $\alpha^1$  выбраны из гидроксигрупп, алканоилоксигрупп, имеющих от 1 до 20 углеродных атомов, и  $\beta^1$  выбраны из алкильных групп, имеющих от 1 до 4 углеродных атомов;  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  одинаковые или отличающиеся друг от друга и представляют каждый атом водорода, метильную

группу, метоксигруппу, атом фтора, атом хлора и атом брома и  $R^{2c}$  представляет атом водорода;  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  одинаковые или отличающиеся друг от друга и представляют каждый атом водорода, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов, и атом галогена и  $R^{3d}$  представляет атом водорода; А представляет алкиленовую группу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов.

12. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> представляет пирролидильную группу, которая является замещенной по углеродному атому по меньшей мере одним из заместителей α<sup>3</sup> и необязательно замещенной по атому азота по меньшей мере одним из заместителей β<sup>3</sup>, определенных ниже, где указанные заместители α<sup>3</sup> выбраны из гидроксигруппы и лауроилоксигруппы и указанный заместитель β<sup>3</sup> представляет собой метильную группу; R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup> одинаковые или отличающиеся друг от друга и представляют каждый атом водорода, метильную группу, метоксигруппу, атом фтора, атом хлора или атом брома и R<sup>2c</sup> представляет атом водорода; R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup> одинаковые или отличающиеся друг от друга и представляют каждый атом водорода, метоксигруппу и атом фтора и R<sup>3d</sup> представляет атом водорода; А представляет этиленовую группу.

13. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> представляет пирролидинильную группу, которая является замещенной по углеродному атому по меньшей мере одним из заместителей α<sup>3</sup> и необязательно замещенной по атому азота по меньшей мере одним из заместителей β<sup>3</sup>, определенных ниже, где указанные заместители α<sup>3</sup> выбраны из гидрокси- и лауроилокси-групп и указанный заместитель β<sup>3</sup> представляет собой метильную группу; R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup> одинаковые или отличающиеся друг от друга и представляют каждый атом водорода, атом фтора или атом хлора и R<sup>2c</sup> представляет атом водорода; R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup> одинаковые или отличающиеся друг от друга и представляют каждый атом водорода, метоксигруппу и атом фтора и R<sup>3d</sup> представляет атом водорода и А представляет этиленовую группу.

14. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> представляет 4-гидрокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-гидрокси-2-пирролидинильную или 1-метил-4-лауроилокси-2-пирролидинильную группу; R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup> одинаковые или отличающиеся друг от друга и представляют каждый атом водорода, атом фтора или атом хлора и R<sup>2c</sup> представляет атом водорода; R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> одинаковые или отличающиеся друг от друга и представляют каждый атом водорода, метоксигруппу и атом фтора и R<sup>3c</sup> и R<sup>3d</sup> оба представляют атомы водорода и А представляет этиленовую группу.

15. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> представляет 4-гидрокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-гидрокси-2-пирролидинильную, 1-метил-4-лауроилокси-2-пирролидинильную группу; R<sup>2a</sup> представляет атом фтора и R<sup>2b</sup> и R<sup>2c</sup> оба представляют атомы водорода; R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> одинаковые или отличающиеся друг от друга представляют каждый атом водорода, метоксигруппу или атом фтора и R<sup>3c</sup> и R<sup>3d</sup> оба представляют атомы водорода; А представляет этиленовую группу.

16.	Соединения	по	п.1,	представляющие
собой: 2-[2-[4-фтор-2-(2-фенилэтил)феноксид]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин;				
2-[2-[4-фтор-2-(2-фенилэтил)феноксид]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин; 2-[				
2-[4-фтор-2-[2-(3-метоксифенил)этил]	феноксид]	этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин;	2-[2-	
4-фтор-2-[2-(3-метоксифенил)этил]	феноксид]этил]-4-лауроилокси-1-метилпирролидин;		2-[2-	
4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил]	феноксид]			
этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин; 2-[2-[4-фтор-2-[2-(4-фторфенил)этил]феноксид]этил]-4-гидрокси-1-				
метилпирролидин;	2-[2-[	4-фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)этил]		
феноксид]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин;	2-[2-[	4-фтор-2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)этил]		
феноксид]этил]-4-лауроилокси-1-метилпирролидин;	2-[2-[	2-[2-(3,4-дифторфенил)этил]		
-4-фторфеноксид]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин;	2-[2-[	2-[2-(3,4-дифторфенил)этил]		
-4-фторфеноксид]этил]-4-гидрокси-1-метилпирролидин, и их фармацевтически приемлемые соли.				

17. Композиция для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут быть предупреждены или излечимы соединениями, проявляющими антагонизм в отношении серотонин-2-рецепторов и/или ингибирующую активность в отношении сквален-синтазы, включающая производное диарилалкана формулы I по пп.1 - 16 или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Производные диарилалкана формулы I или их фармацевтически приемлемые соли по пп.1 - 16, проявляющие антагонизм в отношении серотонин-2-рецепторов и/или ингибирующую активность в отношении сквален-синтазы.

**Drawing(s) [Чертежи]:**



ТАБЛИЦА 1

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
1	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
2	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
3	(1-iPr-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
4	(1-Bz-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
5	(1-Boc-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
6	(1-EtOCO-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
7	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
8	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
9	(1-Me-4-OPr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
10	(1-Me-4-OBu-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
11	(1-Me-4-OMe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
12	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
13	(1-Me-4-ONe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
14	(1-Me-4-ONe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
15	(1-Me-4-ONe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
16	(1-Me-4-ONe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
17	(1-Me-4-ONe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
18	(1-Me-4-ONe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
19	(1-Me-4-ONe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
20	(1-Me-4-ONe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
21	(1-Me-4-ONe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
22	(1-Me-4-ONe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
23	(1-Me-4-ONe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H

Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
24	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
25	(1-Me-4-OCOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
26	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
27	(1-Me-4-OCOOtBu-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
28	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
29	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
30	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
31	(1-Me-4-OCOOTtd-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
32	(1-Me-4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
33	(1-Me-4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
34	(1-Me-4-CONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
35	(1-Me-4-CONHMe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
36	(1-Me-4-CONHEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
37	(1-Me-4-CONMe <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
38	(1-Me-4-CONMeEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
39	(1-Me-4-OCOMe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
40	(4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
41	(4-OPiv-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
42	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
43	(4-ODec-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
44	(4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
45	(4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
46	(4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H

Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
47	(4-OAdp-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
48	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
49	(4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
50	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
51	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
52	(4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
53	(4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
54	(4-CONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
55	(4-CONHMe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
56	(4-CONMe <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
57	(1-Et-4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
58	(1-Et-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
59	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
60	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
61	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
62	(1-iPr-4-OVal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
63	(1-iPr-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
64	(1-iPr-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
65	(1-iPr-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	H
66	(1-Boc-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
67	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
68	(1-iPr-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
69	(1-Bz-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe

Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
70	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
71	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
72	(1-Me-4-OBur-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
73	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
74	(1-Me-4-OMex-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
75	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
76	(1-Me-4-ODec-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
77	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
78	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
79	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
80	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
81	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
82	(1-Me-4-OGlu-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
83	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
84	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
85	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
86	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
87	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
88	(1-Me-4-OCOOTtd-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
89	(1-Me-4-OCOOHpd-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
90	(1-Me-4-OCONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
91	(1-Me-4-OCONHMe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
92	(1-Me-4-OCONMe <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe



Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
93	(4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
94	(4-OPiv-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
95	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
96	(4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
97	(4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
98	(4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
99	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
100	(4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
101	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
102	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
103	(4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
104	(4-OCONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
105	(4-OCONHMe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
106	(4-OCONMe <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
107	(1-Et-4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
108	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
109	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
110	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
111	(1- <i>i</i> Pr-4-OPrp-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
112	(1- <i>i</i> Pr-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
113	(1- <i>i</i> Pr-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe
114	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
115	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F

Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
116	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
117	(1-Boc-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
118	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
119	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
120	(1-Me-4-OMe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
121	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
122	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
123	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
124	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
125	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
126	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
127	(1-Me-4-OGlu-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
128	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
129	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
130	(1-Me-4-OCOO <i>i</i> Pr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
131	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
132	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
133	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
134	(1-Me-4-OCONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
135	(1-Me-4-OCONHMe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
136	(1-Me-4-OCONMe <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
137	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
138	(4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F

Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
139	(4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
140	(4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
141	(4-OCOO <i>i</i> Pr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
142	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
143	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
144	(4-CONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
145	(1-Et-4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
146	(1-Et-4-OPrp-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
147	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
148	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
149	(1- <i>i</i> Pr-4-OBur-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
150	(1- <i>i</i> Pr-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
151	(1- <i>i</i> Pr-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-F
152	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
153	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
154	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
155	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
156	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
157	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
158	(1-Me-4-ONon-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
159	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
160	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
161	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F

Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
162	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
163	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
164	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
165	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
166	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
167	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
168	(1-Me-4-OCOOTtd-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
169	(1-Me-4-CONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
170	(1-Me-4-CONMe <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
171	(4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
172	(4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
173	(4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
174	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
175	(4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
176	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
177	(4-CONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
178	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
179	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
180	(1-iPr-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
181	(1-iPr-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OMe, 4-F
182	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2-OMe
183	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2-OMe
184	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2-OMe



Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
185	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2-OMe
186	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2-OMe
187	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2-OMe
188	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2-OMe
189	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-OMe
190	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-OMe
191	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-OMe
192	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-OMe
193	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-OMe
194	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-OMe
195	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-OMe
196	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
197	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
198	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
199	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
200	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
201	(1-Me-4-ONon-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
202	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
203	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
204	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
205	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
206	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
207	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF

Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
208	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
209	(1-Me-4-OCONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
210	(1-Me-4-OCONMe <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
211	(4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
212	(4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
213	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
214	(4-OCONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
215	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4-diF
216	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2-Me
217	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2-Me
218	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-Me
219	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-Me
220	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-Me
221	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-Me
222	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2-Cl
223	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2-Cl
224	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-Cl
225	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-Cl
226	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-Cl
227	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-Cl
228	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2-Br
229	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2-Br
230	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-Br

Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
231	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-Br
232	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-Br
233	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-Br
234	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Cl	H
235	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Cl	H
236	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Cl	3-OMe
237	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Cl	3-OMe
238	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Cl	2-Cl, 4-F
239	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Cl	3-Me, 4-F
240	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Br	H
241	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Br	H
242	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Br	3-OMe
243	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Br	3-OMe
244	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Br	4-F
245	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Br	4-F
246	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Cl	H
247	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-Cl	H
248	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Cl	H
249	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-Cl	H
250	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Cl	3-OMe
251	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Cl	3-OMe
252	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Cl	4-F
253	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Cl	4-F

Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
254	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-Br	H
255	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Br	H
256	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-Br	H
257	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Br	H
258	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Br	3-OMe
259	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Br	3-OMe
260	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Br	4-F
261	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Br	3,4-diF
262	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Br	3-OMe, 4-F
263	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-OMe	3-OMe
264	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-OMe	H
265	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-OMe	H
266	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-OMe	H
267	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-OMe	H
268	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-OMe	H
269	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-OMe	3-OMe, 4-F
270	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-OMe	3-OMe
271	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-OMe	3-OMe
272	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-OMe	3-OMe
273	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-OMe	4-F
274	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-OMe	4-F
275	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-OMe	3,4-diF
276	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-OMe	3-OMe, 4-F



Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
277	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-OMe	H
278	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-OMe	H
279	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-OMe	H
280	(1-iPr-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-OMe	H
281	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Me	H
282	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Me	3-OMe
283	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-Me	4-Br
284	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Me	H
285	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Me	H
286	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-Me	H
287	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Me	4-F
288	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Me	3-OMe
289	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Me	3-OMe
290	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Me	4-Cl
291	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Me	3,4-diF
292	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Me	3-OMe, 4-F
293	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Me	3-OMe, 4-F
294	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-Me	H
295	(1-iPr-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-Me	H
296	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-OH
297	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-CN	H
298	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-CN	H
299	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-CN	H

**Table 1 (cont.)**

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
300	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-CN	3-OMe
301	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-CN	4-F
302	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-NO <sub>2</sub>	3-OMe
303	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-NO <sub>2</sub>	H
304	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-NO <sub>2</sub>	H
305	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-NO <sub>2</sub>	H
306	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-NO <sub>2</sub>	H
307	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-NO <sub>2</sub>	4-F
308	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-NO <sub>2</sub>	3-OMe
309	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-NO <sub>2</sub>	3,4-diF
310	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-NO <sub>2</sub>	3-OMe, 4-F
311	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-NO <sub>2</sub>	H
312	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-NO <sub>2</sub>	4-F
313	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-F	H
314	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-F	H
315	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-F	H
316	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-F	H
317	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-F	H
318	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-F	H
319	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-F	H
320	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-F	H
321	(1-Me-4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-F	H
322	(1-Me-4-OCONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-F	H

Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
323	(1-Me-4-OCONMe <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-F	H
324	(4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-F	H
325	(4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-F	H
326	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-F	H
327	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
328	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
329	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
330	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
331	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
332	(1-Me-4-OPrp-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
333	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
334	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
335	(1-Me-4-ONep-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
336	(1-Me-4-OOct-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
337	(1-Me-4-ODec-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
338	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
339	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
340	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
341	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
342	(1-Me-4-OCOO <i>i</i> Pr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
343	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
344	(1-Me-4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
345	(1-Me-4-OCONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H

Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
346	(1-Me-4-CONHEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
347	(1-Me-4-CONMe <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
348	(1-Me-4-CONMePr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
349	(4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
350	(4-OPiv-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
351	(4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
352	(4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
353	(4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
354	(4-OCOOPr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
355	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
356	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
357	(4-CONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
358	(4-CONMe <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	H
359	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	H
360	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	H
361	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	H
362	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	H
363	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	H
364	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	H
365	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	H
366	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	H
367	(1-Me-4-CONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	H
368	(1-Me-4-CONHMe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	H



Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
369	(4-OPiv-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	H
370	(4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	H
371	(4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	H
372	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	H
373	(4-OCONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	H
374	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
375	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
376	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
377	(1-Bz-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
378	(1-Boc-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
379	(1-EtOCO-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
380	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
381	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
382	(1-Me-4-OPrp-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
383	(1-Me-4-OBur-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
384	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
385	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
386	(1-Me-4-OMex-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
387	(1-Me-4-OMep-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
388	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
389	(1-Me-4-ODec-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
390	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
391	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H

Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
392	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
393	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
394	(1-Me-4-OMal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
395	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
396	(1-Me-4-OGlu-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
397	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
398	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
399	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
400	(1-Me-4-OCOOBu-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
401	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
402	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
403	(1-Me-4-OCOOUnd-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
404	(1-Me-4-OCOOPnd-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
405	(1-Me-4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
406	(1-Me-4-OCOOHpd-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
407	(1-Me-4-OCONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
408	(1-Me-4-OCONHMe-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
409	(1-Me-4-OCONHEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
410	(1-Me-4-OCONMe <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
411	(1-Me-4-OCONMeEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
412	(4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
413	(4-OBur-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
414	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H

Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
415	(4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
416	(4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
417	(4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
418	(4-OAdp-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
419	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
420	(4-OCOO <sup>i</sup> Pr-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
421	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
422	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
423	(4-OCOOTrd-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
424	(4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
425	(4-CONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
426	(4-CONMe <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
427	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
428	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
429	(1- <sup>i</sup> Pr-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
430	(1-Pr-4-OPal-2-Pyr)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
431	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	H
432	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,5-diF	H
433	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,6-diF	H
434	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-diF	H
435	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,6-diF	H
436	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5,6-diF	H
437	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-diF	H

Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2</sup> a & R <sup>2</sup> b	R <sup>3</sup> a, R <sup>3</sup> b, & R <sup>3</sup> c
438	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,6-diF	H
439	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,6-diF	H
440	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-diF	H
441	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-diF	H
442	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,6-diF	H
443	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-diF	H
444	(4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,5-diF	H
445	(4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,6-diF	H
446	(4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,6-diF	H
447	(4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-diF	H
448	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F, 5-OMe	3,4-diF
449	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F, 6-OMe	H
450	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F, 5-Me	H
451	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-Cl, 4-F	3-OMe, 4-F
452	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F, 5-OMe	4-F
453	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-OMe, 4-F	3-OMe, 4-F
454	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F, 6-Cl	3-OMe
455	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F, 5-OMe	H
456	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F, 5-Cl	3-OMe
457	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F, 5-Cl	H
458	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F, 5-Cl	3-OMe
459	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F, 5-OMe	4-F
460	(4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F, 5-Cl	3,4-diF



Table 1 (cont.)

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
461	(4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F, 5-OMe	H
462	(4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-Me, 4-F	4-F
463	(4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F, 5-Cl	H
464	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4,5-triCl
465	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4,5-triF
466	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2,4,5-triF
467	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F, 5-Cl	2,3,4-triF
468	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2,4-diCl, 5-F
469	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,6-di-F	2-Cl, 4,5-diF
470	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-Br, 4,5-diOMe
471	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	5-Br, 3,4-diOMe
472	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2,4-diOMe, 3-Me
473	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2,4-diOMe, 5-OH
474	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2, 6-diOMe, 4-OH
475	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4,6-diOMe, 2-OH
476	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,5-diCl, 4-OH
477	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,5-diCl, 2-OH
478	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,5-diBr, 4-OH
479	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2,4,6-triF
480	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	2,4,6-triMe
481	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2,3,4-triOMe
482	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4,5-triOMe
483	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4,5-triF

Table 1 (cont.)

'Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
484	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2,4,6-triOMe
485	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	3,4,5-triF
486	(4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3,4,5-triF
487	(4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2,4,6-triF
488	(4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2,4,6-triCl
489	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	3-OCF <sub>3</sub>
490	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OCHF <sub>2</sub>
491	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-OCHF <sub>2</sub>
492	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	4-CF <sub>3</sub>
493	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-CN
494	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2-OH
495	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-OH
496	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	3-OCCL <sub>3</sub>
497	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-CCl <sub>3</sub>
498	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-Ph
499	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	2-NO <sub>2</sub>
500	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6-F	4-OAc
501	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OCONH <sub>2</sub>
502	(4-OH-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OCHF <sub>2</sub>
503	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	3-CCl <sub>3</sub>
504	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-OH
505	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OCHF <sub>2</sub>
506	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,5-diF	4-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>

**Table 1 (cont.)**

Соед. №	R <sup>1</sup> -A-	R <sup>2a</sup> & R <sup>2b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> , & R <sup>3c</sup>
507	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	3-OCHF <sub>2</sub>
508	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-Ph
509	(1-Me-4-OCONH <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-OH
510	(1-Me-4-OCONMe <sub>2</sub> -2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-CCl <sub>3</sub>
511	(4-OAc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OCHF <sub>2</sub>
512	(4-OLau-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	3-OCHCl <sub>2</sub>
513	(4-OPal-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-F	4-CH <sub>2</sub> C≡CH
514	(4-OSuc-2-Pyr)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4,6-diF	4-OCONMe <sub>2</sub>

ТАБЛИЦА 2

СОЕДИНЕНИЕ ПРИМЕРА №	:	IC <sub>50</sub> нМ
	:	
1		1,9
2		2,0
4		2,3
6		2,2
7		2,6



ТАБЛИЦА 3

Соединение примера №	:	IC <sub>50</sub> нМ
1		1,0
2		0,8
4		0,65
6		3,4
7		0,75

ТАБЛИЦА 4

Соединение примера №	:	IC <sub>50</sub> нМ
4		1,6
5		0,74
6		1,1
12		1,5